VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL UND DER HARNSÄUREAUSSCHEIDUNG BEI DOSIERTER ZUFUHR VON PURINEN IN FORM VON RIBONUKLEINSÄURE AUS HEFE UNTER DEN BEDINGUNGEN EINER STANDARDDIÄT

Ludwig Jakob

1972

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

VERHALTEN DER HARNSÄURE-PLASMASPIEGEL UND DER HARNSÄURE-AUSSCHEIDUNG BEI DOSIERTER ZUFUHR VON PURINEN IN FORM VON RIBONUKLEINSÄURE AUS HEFE UNTER DEN BEDINGUNGEN EINER STANDARDDIÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ludwig J a k o b
aus Ingolstadt

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: PROFESSOR Dr. N. ZÖLLNER
Koreferent: PROFESSOR Dr. W. SEITZ
Dekan: PROFESSOR Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

I N H A L T

			Seite
A		Einleitung: Zielsetzung	5
B		Methodik	5
I		Beobachtungsgut	5
II		Versuchsablauf	7
III		Versuchsdurchführung	7
	1	Blutabnahme	7
	2	Sammlung des Urins	7
	3	Diät	9
	4	Purinverabreichung	18
IV		Bestimmung der Primärparameter	19
	1	Harnsäure	19
	2	Kreatinin- und Harnstoff-N	28
V		Bestimmung der abgeleiteten Größen	29
VI		Hilfsmittel zur Versuchsabwicklung	31
C		Ergebnisse	
I		Bestimmungen im Plasma	34
II		Bestimmungen im Urin	44
D		Diskussion	58
I		Vorbemerkung	58
II		Vergleich der Plasmaharnsäurespiegel ohne RNS mit einem Normalkollektiv	60
III		Vergleich der Werte ohne und mit 4 g RNS mit anderen Autoren	62
IV		Regression und Korrelation zwischen RNS-Zulage und Harnsäureplasmaspiegel	63
V		Harnsäurekonzentration im Urin und Urinvolumina	69
VI		Vergleich der Harnsäureausscheidungswerte mit der Literatur	70
VII		Enterale Uricolyse	88
VIII		Kontrollversuche zur Frage der Harnsäureausfällung im Urin	89
IX		Harnsäureausscheidung und weitere Parameter in Einheiten pro Minute umgerechnet	96
X		Vergleich der Harnsäureausscheidung und weiterer Parameter mit den Werten eines Hyperurikämikers	100
XI		Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma und im Urin	102
E		Zusammenfassung	103
F		Literatur	105

Verzeichnis der Abbildungen, Übersichten und Tabellen in der Reihenfolge, in der sie im Text erscheinen:

Abb.	Übersicht	Tab.		Seite
		1	Daten der Versuchspersonen	6
		2	Grundumsatz, Arbeitsumsatz, verabreichte Kalorien	8
		3	Anpassung der Kaloriengrundstufen an den individuellen Bedarf	10
	I		Allgemeine Diätanleitung	11/12
	II		Beispiel für einen Speisenplan der niedrigeren Kalorienstufe	13
	III		Beispiel für einen Speisenplan der höheren Kalorienstufe	14
		4	Anteil der drei Grundnahrungsstoffe am Kaloriengehalt der Diät	15
	IV		Pipettierschema zur Bestimmung der Harnsäurekonzentration	22
A			Spektrum der Harnsäure und des Abbauproduktes Allantoin	24
B			Extinktionsablauf am Photometer nach Uricasezusatz	26
C			Harnsäureplasmaspiegel der 7 Versuchspersonen (Mittelwerte)	35
		5	Harnsäureplasmaspiegel der 7 Versuchspersonen (Einzel- und Mittelwerte)	36
		6	Harnsäureplasmaspiegel (Standardabweichung und mittlerer Fehler)	37
D			Verhalten von Kreatinin und Harnstoff-N (mg %) im Plasma	39
		7	Verhalten der Kreatininspiegel im Plasma	40
		8	Verhalten der Harnstoff-N-Spiegel im Plasma	41
E			Urinvolumen und Harnsäurekonzentration im Urin (Mittelwerte)	42
		9	Urinvolumen und Harnsäurekonzentration im Urin (Einzelwerte)	43
F			Harnsäureausscheidung im Urin (Mittelwerte und mittlerer Fehler)	45
G			Harnsäureausscheidung im Urin (Einzel- und Mittelwerte)	46
		10	Harnsäureausscheidung im Urin (Einzel- und Mittelwerte, mittlerer Fehler)	47
		11	Harnsäureausscheidung im Urin (Standardabweichung und mittlerer Fehler)	48

Abb.	Übersicht	Tab.		Seite
I			Harnsäureclearence, -filtration, -rückresorption und weitere Parameter	50
		12	Harnsäureclearence, -filtration und weitere Parameter (Einzelwerte)	51
		13	Harnsäureclearence, -filtration und weitere Parameter (Mittelwerte)	52
		13a	Die wichtigsten Parameter im Zusammenhang	53
		14	Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentrationen im Urin	54
K			Kreatinin- und Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (Mittelwerte)	55
		15	Kreatinin- und Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (Einzel- und Mittelwerte)	56
		15a	Kreatininclearence (=GFR)	58
	VII		Harnsäureplasmaspiegel im Vergleich mit einem Normalkollektiv	60
		16	Harnsäureplasmaspiegel im Vergleich mit verschiedenen Autoren	61
		17	Harnsäureplasmaspiegel ohne RNS und unter 4 g RNS (verschiedene Autoren)	62
M			Korrelation zwischen RNS-Zulage und Harnsäureplasmaspiegel	64
	VIII		Berechnung von Regression und Korrelation zwischen RNS-Zulage und Harnsäureplasmaspiegel	65/66
	IX		Signifikanz von Regression und Korrelation	66
		17a	Regression zwischen RNS-Zulage und Harnsäureplasmaspiegel (verschiedene Autoren)	67
	X		Gehalt verschiedener Nahrungsmittel an Harnsäurevorläufern	68
		18	Harnsäureausscheidung ohne RNS-Zulage (verschiedene Autoren)	72
		18a	Historische Purinbelastungsversuche	74/75
		19	Harnsäureausscheidung unter 4 g RNS (verschiedene Autoren)	76
H			Korrelation zwischen RNS-Zulage und Harnsäureausscheidung	77
	V		Berechnung von Regression und Korrelation zwischen RNS-Zulage und Harnsäureausscheidung	78/79

Abb.	Übersicht	Tab.		Seite
	VI		Signifikanz von Regression und Korrelation	79
		20	Tägliche Harnsäureausscheidung am Ende der einzelnen Versuchsabschnitte	80
		20a	Regression zwischen RNS-Zulage und Harnsäureausscheidung (verschiedene Autoren)	81
		20b	Unterschiedliche Auswirkungen von RNS und DNS (Regressionen)	82
	XII		Molekulargewicht und Purin-N-Gehalt der RNS	84/85
		20c	Enterale Uricolyse (verschiedene Autoren)	89
N			Eichkurve	90
		21	Wertetabelle zur Eichkurve	91
	XIV		Harnsäureausfällung im Urin unter normaler Ernährung	92/93
	XV		Harnsäureausfällung im Urin unter Standarddiät	94
	XVI		Harnsäureclearence und weitere Parameter im Vergleich mit anderen Autoren	97
		22	Harnsäureausscheidung im Clearenceversuch und im 24-Stunden-Urin	99
		23	Hyper- und Normourikämiker: Vergleich verschiedener Parameter bei ähnlichen Plasmaspiegeln	101

T H E M A :

"Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel und der Harnsäureausscheidung bei dosierter Zufuhr von Purinen in Form von Ribonukleinsäure aus Hefe unter den Bedingungen einer Standarddiät".

A. EINLEITUNG: ZIELSETZUNG

Aus verschiedenen Beobachtungen amerikanischer Autoren (NUGENT 1959 [23], SEEGMILLER 1962 [31] und zuletzt WASLIEN et al 1968 [37]) war bekannt, daß unter der Zufuhr von Harnsäurevorläufern, wie z. B. Ribonukleinsäure (RNS), ein Anstieg der Plasmaharnsäure zu beobachten ist. Diese Beobachtung sollte unter den Bedingungen des definierten Ernährungsversuches, hier unter denen einer Standarddiät mit äußerst geringem Purin-N-Gehalt (18 - 32 mg/die) überprüft und eventuelle gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Höhe der RNS-Zulage und dem Verhalten der Harnsäure im Plasma und ihrer Ausscheidung im Urin beobachtet werden. Hierbei sollte insbesondere geprüft werden, ab welchen Dosen unter definierter RNS-Belastung mit Harnsäurespiegeln im Bereich der Hyperurikämie gerechnet werden muß. Weiterhin sollte eine Aussage darüber ermöglicht werden, ob und in welchem Umfang der menschliche Organismus in der Lage ist, diesem Purinüberangebot durch Harnsäuremehrausscheidung einen kompensierenden Mechanismus entgegenzusetzen.

B. METHODIK

I. Beobachtungsgut

Für den Ernährungsversuch stellten sich sieben gesunde Versuchspersonen (fünf männliche - zwei weibliche) im Durchschnittsalter von 22 Jahren (19 bis 30 Jahre) zur Verfügung. Zufälligerweise befand sich in der Gruppe der Versuchsteilnehmer ein Hyperurikämiker, der unter normaler Ernährung einen Harnsäure-Plasma-Spiegel von 6,9 mg % aufwies und bei dem gesondert das Verhalten der Harnsäure im Plasma und Urin und ihr dosisabhängiges Verhalten unter RNS-Belastung betrachtet wurden.

Versuchspers. Lfd. Nr.	Name	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Körperoberfläche (m^2)	$f = \frac{1.72}{KO}\ [-]$	P_{max}	♀ ♂
1	D.N.	22	165	52.5	1.57	1.102	3.28	♀
2	U.M.	22	169	61.0	1.70	1.020	3.25	♀
3	W.S.	19	185	77.0	2.02	0.857	6.28	♂
4	D.W.	30	174	65.0	1.78	0.972	4.56	♂
5	E.H.	22	176	67.0	1.82	0.954	4.50	♂
6	J.P.	22	176	66.5	1.81	0.956	4.98	♂
7	H.P.	20	172	68.5	1.81	0.956	6.90 *	♂
Mittelwert		22.4	173.9	65.6	1.79	0.975	4.48	

TABELLE 1: Laufende Nummer, Name, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Standardisierungsfaktor, Plasmaharnsäurespiegel vor purinfreier Standarddiät ohne RNS-Zulage, Geschlecht der sieben Versuchspersonen. * am Folgetag sogar 7.65 mg%

Größe, Gewicht, Körperoberfläche und der Faktor zur Standardisierung des Harnzeitvolumens und der davon abgeleiteten Größen auf eine Normkörperoberfläche von 1,73 m^2 gehen aus TABELLE 1 hervor.

II. Zeitlicher Versuchsablauf

Die sieben Versuchspersonen (VP) wurden zunächst in einer Vorperiode über sieben Tage einer äußerst purinarmen Standarddiät (18 - 32 mg Purin-N/Tag) unterzogen. Anschließend erfolgte die orale Zufuhr von Ribonukleinsäure (RNS) in Stufen von 4, 2, 1 und 1/2 g/die in jeweils 5 bis 8 Tage dauernden Belastungsperioden.

III. Versuchsdurchführung

1) Blutabnahme

Die Abnahme der Blutproben erfolgte an jedem 2. bzw. an Wochenenden am 3. Tag morgens zwischen 7.30 Uhr und 8.15 Uhr, wobei die Versuchspersonen nüchtern waren. Das Blut wurde mit 1 mm-Kanülen aus der gestauten Cubitalvene entnommen und zwar etwa 8 bis 10 ml pro Versuchsperson. Durch den großen Kanülenquerschnitt konnte eine rasche Blutabnahme erreicht werden; sie erfolgte auch unmittelbar nach Anlage der Stauung. Anschließend wurde das Venenblut bei 4.000 U/Min. zweimal 5 Minuten lang zentrifugiert und der Serumüberstand entweder sofort weiterverarbeitet oder bis zur endgültigen Bestimmung im Tiefkühlfach eingefroren, nachdem die Röhrchen entsprechend numeriert und beschriftet worden waren.

2) Sammlung des Urins

Diese erfolgte täglich; die Sammelzeit betrug 24 Stunden und dauerte von 7.00 Uhr morgens bis 7.00 Uhr früh des folgenden Tages. Bei Versuchsbeginn (1. Tag) wurde um 7.00 Uhr noch einmal die Blase entleert und diese Menge verworfen. Sinngemäß wurde auch an jedem folgenden Morgen um 7.00 Uhr die Blase ent-

Lfd. Nr.	Name	Grundumsatz (kcal/m²/h)	Grundumsatz (kcal/24 h)	Arbeitsumsatz (kcal/VP/24 h)	verabreichte (kcal/24 h)
1	D.N.	35.2	13263	23873	2018.0
2	U.M.	35.2	14362	25852	2102.0
3	W.S.	40.1	19440	34992	3670.0
4	D.W.	37.6	16063	2940.0	3670.0
5	E.H.	39.2	1712.6	3082.0	2750.0
6	J.P.	39.2	17029	3065.2	2770.0
7	H.P.	39.8	17290	3112.2	2102.0
Mittelwerte		38.0	16367	2953.0	2723.0

TABELLE 2: Grundumsatz pro m² Körperoberfläche und Stunde, pro Versuchsperson und 24 Stunden, sowie errechneter Arbeitsumsatz pro 24 Stunden und tatsächlich verabreichte Kalorien pro 24 Stunden

leert und diese Menge zum Material des Vortages genommen. Dann begann jeweils die neue Sammelperiode. Als Sammelbehältnis wurden Plastikflaschen mit einem Volumen von 1.000 ml verwendet. Um eine starke Vermehrung der Bakterien im Urin zu verhindern, wurde in alle Flaschen jeweils vor der Ausgabe an die Teilnehmer etwa 5 ml einer 5-normalen Salzsäure-Lösung gegeben. Über die Probleme der Auswirkung dieser Maßnahme auf die Löslichkeit der Harnsäure wird in der Diskussion eingegangen (Kapitel D VIII, 2). Der Versuch fand statt in der Zeit vom 18.11.1969 bis zum 17.12.1969. Die Versuchspersonen konnten ihre Urinsammelgefäße in dieser kalten Jahreszeit zum Teil im Freien lagern. Sonst wurden sie zur Vermeidung einer bakteriellen Uricolyse überwiegend im Eisschrank aufbewahrt. Im weiteren Versuchsablauf wurden die täglichen 24 h-Urinmengen nur jeden 2. (3.) Tag eingesammelt. Nach 10 bis 15 minütigem Umrühren zur gleichmäßigen Verteilung der Harnsäure wurde eine aliquote Menge von 5 bis 10 ml als Probe entnommen. Das durchschnittliche Urinvolumen betrug 1.077 ml pro VP und Tag mit maximalen Schwankungen zwischen 300 und 3.750 ml pro Tag; allerdings waren die Teilnehmer dazu angehalten worden, viel zu trinken, um bei hohen Harnzeitvolumina die Fehler beim Sammeln des Urins prozentual gering zu halten.

3) Diät

Unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht wurde die Körperoberfläche der Versuchspersonen mittels Nomogramm nach D. und E. F. Du Bois (1916 [8]) bestimmt.
Daraus und aus den Angaben von Boothby und Du Bois (1954 [2]) über den Grundumsatz pro Quadratmeter Körperoberfläche in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht wurde der Grundumsatz pro Person und Tag (TABELLE 2) errechnet.

Zur Umrechnung auf Arbeitsbedingungen (TABELLE 2) wurde nach ZÖLLNER (1957 [41] Seite 53) ein Faktor von 1,8 gewählt, der zwischen dem Umrechnungsfaktor für normale Haus- und Büroarbeit (1,7) und intensiver Haus- und Büroarbeit wie Bügeln, Abspülen oder Maschinenschreiben (1,9) liegt. Dies entspricht der Tätigkeit unserer Versuchspersonen am besten, die teils Studen-

Grundstufe: Plan A 2370 kcal
Plan B 3200 kcal

Versuchsperson Lfd. Nr.	Errechneter Kalorienbedarf	Diätplan	kcal der Grundstufe	Änderungen	effektiv verabreichte kcal
1	23873	A	2370	-50g Sch* -25g Zwi**	2018
2	25852	A	2370	-50g Sch	2102
3	34992	B	3200	+50g Sch +50g Zwi	3670
4	29400	B	3200	+50g Sch +50g Zwi	3670
5	30820	A	2370	+50g Sch +25g Zwi	2730
6	30652	A	2370	+50g Sch +200ml Mil***	2770
7	31122	A	2370	-50g Sch	2102
Mittelwert	29530		2607		2723

50g Vollmilchschokolade enthalten 282 kcal (Sch)*

50g Zwieback enthalten 198 kcal (Zwi)**

100ml Milch enthalten 64 kcal (Mil)***

TABELLE 3: Anpassung der Kalorien-Grundstufen an den individuellen Kalorienbedarf durch Zugabe bzw. Weglassen von Schokolade, Zwieback und Milch.

Allgemeine Diätanleitung für eine Ernährungsstudie unter Standarddiät

1) Alle e i w e i ß haltigen Nahrungsmittel wie Milch, Quark, Käse, Joghurt und Eier usw. müssen täglich g e n a u in der angegebenen Menge und mit dem angegebenen Fettgehalt verzehrt werden. Eine Ausnahme stellt eine Menge von 1/4 l Trinkmilch dar, die unter "Zwischenmahlzeiten" angeführt ist; sie kann grundsätzlich weggelassen werden, darf dann aber auch an k e i n e m anderen Tag während der Dauer der gesamten Studie getrunken werden. Das gleiche gilt für die Kondensmilch zum Kaffee, für Schokolade und Zwieback.

2) Zucker, Honig und Marmelade brauchen nicht gegessen zu werden. Honig kann durch Marmelade ersetzt werden, aber nicht Marmelade durch Honig. Bei Marmelade kann die Sorte je nach Geschmack gewählt werden.

3) Brot, Brötchen und Toastbrot sind in angegebener Menge zu essen. Kartoffeln, ebenso Nudeln, Reis, Grieß können in den Mengen je nach Hunger verändert werden. Mehl, Butter, Margarine, Öl ebenso.

4) Obst kann täglich bis um die Hälfte mehr verzehrt werden, aber nur von den angegebenen Sorten. Erlaubte Sorten sind: Äpfel, Apfelsinen, Mandarinen, Bananen, Grapefruits.
Kompott kann in den Sorten ausgetauscht werden. Essen Sie bitte nicht mehr als etwa 200 g (= 1/3 der Menge einer großen Dose) davon täglich. Erlaubt sind die Kompotte von Kirschen, Aprikosen, Apfelmus, Ananas, Mandarinen, Pflaumen, Libbys Frucht-Cocktail.

5) Tomaten, Gurken und Kopfsalat brauchen nicht gegessen zu werden (ergänzende Zutaten, z. B. Joghurt, m ü s s e n gegessen werden!); die M e n g e darf aber n i c h t erhöht werden (Purine!).

6) Gewürze sind erlaubt: Salz, Zucker, Essig, Pfeffer, Paprika, Muskat, Curry, Zimt, Nelken. Nicht erlaubt sind Tomatenmark, Tomatenketchup, Meerrettich, Kapern.

7) Erlaubte Getränke sind: Kaffee, Tee, Orangensaft, Apfelsaft, Limonaden, Cola-Getränke, Weißwein, Rotwein, "scharfe" Getränke nur bis maximal 2 cl/Tag.

Für die Flüssigkeitszufuhr empfiehlt es sich, möglichst reichlich und möglichst etwa gleich große Mengen täglich zu trinken.

BITTE JEDE ÄNDERUNG UND JEDEN WUNSCH MELDEN! NICHT SELBSTÄNDIG VARIIEREN! DAS GEFÄHRDET DEN ERFOLG DER STUDIE!

ÜBERSICHT I: Allgemeine Diätanweisungen zur Ernährungsstudie mit Standarddiät

Ernährungsstudie mit Standarddiät

Speisenplan A (niedrigere Kalorienstufe, 2.370 kcal) Dienstag

Frühstück:	Kaffee oder Tee mit Zucker nach Belieben und 2 Teel. Kondensmilch (7,5 % Fett) 1 Scheibe Toastbrot (25 g) 1 Scheibe Mischbrot (40 g = von einem langen Brot eine Scheibe, ca. 1/2 cm dick) 2 Scheiben Scheibletten Edamer Käse o. a. (40 % Fett) 20 g Butter/Margarine oder mehr (vgl. Allg. Vorbem. Absatz 3) 1 Eßl. Marmelade
Mittagessen:	1 Brötchen bzw. Semmel 1 Scheibe Pumpernickel 10 g Butter/Margarine oder mehr (s. o.) 1 Gervais-Käse
Zwischenmahlzeit:	1 gr. Apfel (ca. 200 g) 1/4 l Trinkmilch 50 g Zwieback 1/2 Tafel Vollmilch-Schokolade (50 g)
Abendessen:	Nudelomelette von 60 g Nudeln (s. Anleitung) 1 Ei 1/2 Tasse Milch (50 g) 1 Teel. Öl Kopfsalat (ca. 30 g) angemacht mit 1 Teel. Öl, Zucker nach Belieben
Getränke:	Apfelsaft, Tee mit Zucker, Weißwein

- - - - -

Anleitung für Nudelomelette: Nudeln in Salzwasser weich kochen. Öl in der Pfanne erhitzen, Nudeln darin schwenken, das Ei mit der Milch und Gewürzen wie Salz, Muskat, Petersilie, Paprika verquirlen, über die Nudeln gießen und fest werden lassen.

ÜBERSICHT II: Beispiel für Diätplan A (niedrigere Kalorienstufe, Basis 2.370 kcal)

Ernährungsstudie mit Standarddiät

Speisenplan B (höhere Kalorienstufe, 3.200 kcal) Dienstag

Frühstück:
Kaffee oder Tee mit Zucker nach Belieben
und 2 Teel. Kondensmilch (7,5 % Fett)
2 Scheiben Weißbrot (50 g)
2 Scheiben Mischbrot (80 g = von einem langen Brot 2 Scheiben je ca. 1/2 cm dick)
3 Scheibletten Edamer Käse o. a. (40 % Fett)
20 g Butter/Margarine oder mehr (vgl. Allgem. Vorbem. Absatz 3)
25 g = 1 Eßl. Marmelade

Mittagessen:
2 Brötchen bzw. Semmeln
3 Scheiben Pumpernickel
20 g Butter/Margarine oder mehr (s. o.)
1 Gervais-Käse

Zwischenmahlzeit:
1 gr. Apfel (ca. 200 g)
1/4 l Trinkmilch
50 g Zwieback
(1/2 Tafel Schokolade)

Abendessen:
Nudelomelette von 2 Eiern
100 g Nudeln
1/2 Tasse Milch (50 g)
1 Teel. Öl
Kopfsalat (ca. 30 g) angemacht mit
1 Teel. Öl, Zucker nach Belieben

Getränke:
Apfelsaft,
Tee mit Zucker,
Weißwein

- - - - -

Anleitung für Nudelomelette: Nudeln in Salzwasser weich kochen. Öl in der Pfanne erhitzen, Nudeln darin schwenken. Zwei Eier mit der Milch und Gewürzen wie Salz, Muskat, Petersilie, Paprika verquirlen, über die Nudeln gießen und fest werden lassen.

ÜBERSICHT III: Beispiel für Diätplan B (höhere Kalorienstufe, Basis 3.200 kcal)

lfd. Nr.	verabreichte (kcal/24h)	Kohlenhydrate (g)	Kohlenhydrate (kcal)	Kohlenhydrate %	Fett (g)	Fett (kcal)	Fett %	Eiweiss (g)	Eiweiss (kcal)	Eiweiss %	Purin-N mg/24h
1	2018.0	285.4	1141	56.5	64.5	600	29.8	67.4	276	13.7	18.2
2	2102.0	280.6	1122	53.4	78.0	725	34.6	63.6	254	12.1	18.2
3	3670.0	464.2	1813	49.4	146.5	1372	38.6	110.2	441	12.0	32.0
4	3670.0	464.2	1813	49.4	146.5	1372	38.6	110.2	441	12.0	32.0
5	2730.0	344.2	1365	50.0	109.5	1008	37.0	89.2	357	13.0	32.0
6	2770.0	492.2	1969	71.0	62.0	567	20.5	58.6	234	8.5	18.2
7	2102.0	280.5	1122	53.4	78.0	725	34.6	63.6	254	12.1	18.2
$\bar{x}$	2723.0	372.6	1478	54.7	97.9	980	33.4	80.7	322	11.9	24.1

TABELLE 4: Einzel- und Mittelwerte der Verteilung der drei Grundnahrungsstoffe (Kohlenhydrat, Fett und Eiweiß) in Gramm, in Kalorien absolut (kcal) und in Prozenten der Gesamtkalorien (%) sowie Purin-N-Anteil (in mg/24h) bei sieben Versuchspersonen.

ten mit Laborarbeit, teils Stenotypistinnen mit Haushalt waren. Auf diese Weise errechnete sich aus einem mittleren Tagesgrundumsatz von 1.637 kcal. ein mittlerer Tagesarbeitsumsatz von 2.953 kcal. (TABELLE 2).

Zusätzlich wurde der errechnete Tagesarbeitsumsatz bzw. Kalorienbedarf noch im Hinblick auf individuelle Ernährungsgewohnheiten korrigiert. Dies erfolgte anhand der Aufzeichnungen über die Zusammensetzung und Menge der normalen Mahlzeiten, die unsere Versuchspersonen eine Woche vor Beginn der Studie durchgeführt hatten. Endgültig wurden dann durchschnittlich 2.723 kcal. pro Person und 24 Stunden verabreicht (TABELLE 2), die meist gering unter dem berechneten Arbeitsumsatz von durchschnittlich 2.953 kcal. lagen, was z. T. auf obiger Korrektur beruht.

Alle Fragen bezüglich der Gestaltung der Speisepläne wurden von der Ernährungsberaterin der Medizinischen Poliklinik München bearbeitet.

Die sieben Versuchspersonen erhielten auf diese Weise einen auf den allgemeinen und individuellen Kalorienbedarf abgestimmten Diätplan für eine purinfreie Standarddiät, der in Form hektografierter Blätter für jeden einzelnen Tag ausgehändigt wurde (vgl. ÜBERSICHT II und III). Dabei lösten sich acht verschiedene Pläne in einem abwechslungsreichen Turnus ab. Die Eiweißzufuhr wurde dabei auf etwa 1,0 g pro Kilogramm Körpergewicht und Tag beschränkt, da wahrscheinlich die "endogene Harnsäurequote" von der Höhe der Eiweißzufuhr beeinflußt werden kann (ZÖLLNER 1960 [42], Seite 341). Daher wurde der Diätplan besonders bezüglich der Eiweißrationen sehr genau eingehalten. Der übrige Kalorienbedarf wurde im Durchschnitt zu einem Drittel aus Fett und zur Hälfte aus Kohlenhydraten gedeckt. Die genaue Verteilung der einzelnen Grundnahrungsbestandteile in Kalorien absolut und in Prozenten der Gesamtkalorienmenge bei den sieben Versuchspersonen ist aus TABELLE 4 ersichtlich.

Die Pläne waren so angelegt, daß eine niedrigere Kaloriengrundstufe von 2.370 kcal. und eine höhere von 3.200 kcal. ausgear-

beitet und durch Zusatz von Kohlenhydrat (Zwieback) bzw. Kohlenhydrat und Fett (Schokolade) dem individuellen Kalorienbedarf genauer angepaßt wurden (TABELLE 3). Die allgemeinen Anmerkungen zur Durchführung der Standarddiät, wie sie den Versuchspersonen ausgehändigt wurden, gehen aus der ÜBERSICHT I hervor.

Je ein Beispiel zu einem Speiseplan für Standarddiät in der niedrigeren (2.370 kcal.) und höheren (3.200 kcal.) Kalorienstufe findet sich in ÜBERSICHT II und III.

Das Körpergewicht wurde zum Ausschluß von katabolen Vorgängen in zwei- bis dreitägigen Abständen kontrolliert. Es wurden zwar geringe Gewichtsschwankungen nach beiden Seiten (bis 1,5 kg), aber keine bleibende Tendenz zur Gewichtszunahme oder -abnahme beobachtet.

Folgender Betrachtung dürfte in diesem Zusammenhang auch noch einige Wichtigkeit zukommen:

Bei unserer Versuchsserie wurde streng darauf geachtet, daß, neben der Einhaltung der Diät, auch keine ungewünschten Pharmaka die Versuchsergebnisse verfälschen könnten. Die wegen der Jahreszeit unvermeidlichen Erkältungskrankheiten wurden nur mit Medikamenten behandelt, welche die Ergebnisse nicht beeinflussen konnten. Ebenso wurde den Versuchspersonen verboten Schlafmittel oder Kopfschmerztabletten einzunehmen ohne vorherige Rücksprache mit dem aufsichtsführenden Arzt zu halten.

Dabei wurden vor allem Arzneimittel gemieden, welche die Harnsäurerückresorption hemmen:

Uricosurica, nämlich N-substituierte Sulfonamide, Derivate der Phenylbutazonsäure, die im gleichen Sinne wirkenden Vitamin-K-Antagonisten vom Kumarin- und vom Phenylindandiontyp und die Salicylsäure. Während der ganzen Versuchsdauer wurden keine Analgetica eingenommen.

4) Purinverabreichung

a) Verwendete Ribonukleinsäure

Als Purinträger wurde hochgereinigte Ribonukleinsäure der Firma BIOCHEMICA BOEHRINGER in Tutzing verwendet. Diese enthält die Nukleotide AMP (Adenosinmonophosphat), GMP (Guanosinmonophosphat) CMP (Cytidinmonophosphat) und UMP (Uridinmonophosphat) entsprechend einer freundlicherweise von der Firma für diesen Versuch durchgeführten säulenchromatographischen Analyse im Verhältnis 1 : 1 : 0,8 : 1. Daraus errechnet sich ein Purin-N-Gehalt von 114,4 mg pro 1 g RNS (Berechnung siehe Kapitel D VI 2, ÜBERSICHT XI und XII). Dagegen beträgt der Purin-N-Gehalt der Standarddiät im Durchschnitt 24,1 mg/Tag (18,2 mg - 32 mg), was etwa 58 mg Harnsäure entspricht (Berechnung siehe Kapitel D VI 2 by). Dies kommt einem Anteil von 42 % (1/2 g-Stufe) bis 5 % (4 g-Stufe) an der gesamten "Harnsäurezufuhr" gleich, wenn man für 1 g RNS 275 mg Harnsäure rechnet.

b) Purinbelastungsstufen im Ablauf des Versuches

Die Purinbelastung erfolgte, wie bereits erwähnt, mit Dosen von 4 g, 2 g, 1 g und 1/2 g pro Tag in fallenden Stufen, wobei jede Stufe über fünf bis acht Tage eingehalten wurde. Der Bereich einer Nukleinsäurebelastung zwischen 1/2 und 4 g wurde gewählt, weil nach vorliegenden Beobachtungen (BONNER 1962 [5], WASLIEN 1968 [37]) und rechnerisch-theoretischen Überlegungen zu erwarten war, daß in diesem Belastungsbereich hyperurikämische Werte zu erreichen waren, bzw. die Normgrenze für den Serumspiegel der Harnsäure überschritten würde. Nach einer sehr purinarmen Vorstufe (Purin-N-Gehalt der Standarddiät pro Tag 18,2 bis 32 mg/Tag) von sieben Tagen Dauer erhielten die Teilnehmer vom 8. bis 14. Tag jeweils 4 g RNS/Tag, vom 15. bis 20. Tag je 2 g RNS/Tag, vom 21. bis 25. Tag je 1 g RNS/Tag, vom 26. bis 30. Tag je 1/2 g RNS/Tag.

Das RNS-Pulver wurde in einer Dosis von jeweils 250 mg in

Oblaten verpackt. Die oben angeführten Tagesdosen wurden auf vier Einzelgaben (bei 1/2 g zwei Einzelgaben) verteilt eingenommen. Dabei wurde die Einnahmezeit wie folgt eingeschränkt:

1. Gabe zwischen	8.00 h und 9.00 h
2. Gabe zwischen	12.00 h und 14.00 h
3. Gabe von	16.00 h bis 18.00 h und
letzte Gabe zwischen	19.00 h und 21.00 h

Dadurch sollte vermieden werden, daß durch einmalige Einnahme in den Abendstunden die Hauptmenge der Ausscheidung in eine spätere als die Urinsammelperiode des jeweiligen Versuchstages gerät oder sich andere schwer kontrollierbare Verschiebungen ergeben.
In der Periode der fast purinfreien Standarddiät wurde das Erreichen konstanter Werte (sog. steady-state) der Plasma-Harnsäure und der Urin-Harnsäure-Ausscheidung/24 Std. abgewartet, ehe eine Belastung erfolgte. Auch in den einzelnen Stufen der Purin-Belastung wurde die jeweilige RNS-Dosis so lange eingehalten, bis gleichbleibende Werte erreicht wurden bzw. zu erkennen waren.

IV. Bestimmung der Primärparameter

1) Harnsäurebestimmung

a) Allgemeines

Die Bestimmung der Harnsäure im Plasma und Urin erfolgte nach der Methode von PRAETORIUS und PAULSEN (1953 [29]) in der Modifikation von ZÖLLNER (1963 [39]). Die enzymatische Bestimmung wurde mit URICASE LÖWENS am UV-Photometer (der Firma ZEISS in Oberkochen, Württemberg) im UV-Bereich von 293 Nanometer vorgenommen. Die Aktivität der Uricase wird in Einheiten (units) angegeben. Eine Einheit ist die Enzymmenge, die unter standardisierten Bedingungen 1 µg Harnsäure pro Minute abbaut. Die von uns verwendete Uricase enthält 75 Einheiten pro Ampulle.

b) Methodik und Prinzip

Durch Einwirkung von Uricase wird Harnsäure in Allantoin umgewandelt. Gleichzeitig verschwindet die typische Absorptionsbande bei 293 mμ. Dieser Extinktionsabfall beträgt bei Verwendung der unter Abschnitt c, ß angegebenen Glycinpuffergebrauchslösung 0,075 (genauer - Δ_E = 0,0745) für eine Harnsäurekonzentration von 1 μg/ml und eine Schichtdicke von 1 cm.

c) Zur Bestimmung verwendete bzw. zubereitete Lösungen

α) Glycinpufferstammlösung: 2/3 molar, pH = 9,3

ß) Glycinpuffergebrauchslösung (250 ml) aus Stammlösung (25 ml) unter Zugabe von aqua bidestillata ad 250,0

γ) Enzympräparat Uricase LEO (75 Einheiten) lt. Beschreibung in Kapitel VI, 2

δ) Zubereitung der Uricasestammlösung:
Der Inhalt der Uricase-Trockenampulle wird in 0,25 ml der Puffergebrauchslösung aufgelöst (anschließend 15 Minuten warten)

ε) Zubereitung der Uricasegebrauchslösung:
Die ganze Menge der unter δ) angegebenen Uricasestammlösung wird mit Puffergebrauchslösung verdünnt. Wir verwendeten eine Verdünnung auf 50 ml, d. h. im Verhältnis 1 : 200, wobei pro ml also 1,5 Einheiten Uricase enthalten sind. Diese Enzymmenge erwies sich als ausreichend. Diese verdünnte Uricaselösung heißt Uricase-Gebrauchslösung. Nach ZÖLLNER 1963 [39] war die Eigenextinktion dieser Lösung in der Größenordnung zwischen 0,010 und 0,015 zu erwarten. In unseren Versuchen wurden diese Werte bestätigt; denn es ergaben sich Eigenextinktionen zwischen 0,011 und 0,018. Nur in einigen Fällen wurden Extinktionen bis zu 0,028 abgelesen, da sich in einzelnen Chargen eine minimale Braunfärbung zeigte, die

höhere Extinktionen hervorrief.

d) Durchführung der Harnsäurebestimmung

0,2 ml Harn werden auf 25 ml mit Puffergebrauchslösung aufgefüllt (in 25 ml Meßkölbchen). Dies ergibt die Urinverdünnung (1 : 125).

Entsprechend wird beim Serum verfahren:
0,4 ml Serum werden mit Puffergebrauchslösung auf 10 ml (im entsprechenden Kölbchen) aufgefüllt, dies ergibt die Serumverdünnung (1 : 25).

Beim Verdünnen ist zu beachten, daß Serum im alkalischen Milieu leicht schäumt. Es erwies sich als richtig, (vgl. ZÖLLNER 1963 [39]) erst endgültig zu mischen, wenn das Kölbchen bis zur Marke aufgefüllt ist. Die Kölbchen werden sofort mit Glas- oder Plastikstöpsel verschlossen, um zu vermeiden, daß die Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft oxydiert.

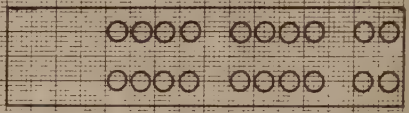
Statt der in ÜBERSICHT IV erwähnten 5 mg %igen Harnsäurelösung können auch Standards wie VERSATROL (Chilcott & Warner, Deutscher Vertrieb durch die Firma Gödecke) oder LAB-TROL (der Firma Dade; Europavertrieb in Bern, Schweiz) verwendet werden.

Folgendes Schema (ÜBERSICHT IV) mag die für die Photometrie gemachten Ansätze veranschaulichen:

Anordnung der Proben

Zentrifugen-gläser — Reagenzglas-ständer

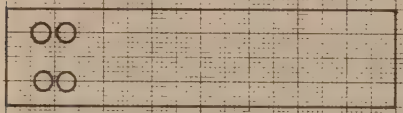
Reihenfolge beim Pipettieren



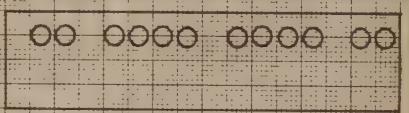
je 2ml Serum (bzw Urin oder Standardlösung) doppelreihig in obige Gläschen

Gläser für verdünntes Serum (2), verdünnten Urin (3) und für die Standard-kontrollen

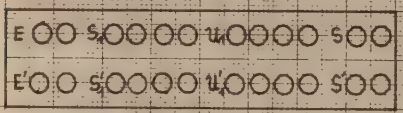
in diese Gläser werden je 2ml Puffergebrauchslösung gegeben, da hier nur die Eigenextinktion der Uricase gemessen wird



Gläser für die Ermittlung der Eigenextinktion der Uricase



dann kommt je 1ml Puffergebrauchslösung in jedes Glas der hinteren Reihe



Gesamtübersicht

E Enzym S Serum U Urin S Standard
E' Kontrolle S' Probe U' Probe S' Kontrolle

zuletzt füllt man in alle Gläschen der vorderen Reihe je 1ml Uricasegebrauchslösung

An jedem Maßtag wird mindestens ein Harnsäurestandard zur Überprüfung der Messungen zubereitet. Dabei werden üblicherweise 5mg reinster Harnsäure in 100ml Glycinpuffergebrauchslösung aufgelöst (= 5mg%-Standard) und anschliessend wie Serum aufbereitet.* Die Schritte F und G müssen getrennt vollzogen werden um Pipettierfehler zu vermeiden, bzw. um in allen Gläsern denselben Pipettierfehler zu haben. Höhere Standards als 5mg% sind nicht zu empfehlen, da sich kaum mehr als 7-8 mg Harnsäure in 100ml Glycinpuffer lösen. *andere Standards siehe Kapitel IV 1d

ÜBERSICHT IV: Pipettierschema für die Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Serum, Urin und in der Standardlösung (jeweils gleiches Schema).

Weitere Erläuterungen zu ÜBERSICHT IV:

Zur besseren Veranschaulichung der insgesamt benötigten Flüssigkeitsmengen wird hier eine andere Reihenfolge als beim Einfüllen in die Gläser vorgezogen. Diese Betrachtungsweise ist auch für das Verständnis der photometrischen Ablesung günstiger:

I. Zur Bestimmung der Eigenextinktion des Enzymes (E_F) wurden also benötigt:

1. (vordere Gläserreihe, jeweils die ersten 2 Gläser)
   2 ml Puffergebrauchslösung
   1 ml Uricasegebrauchslösung

2. (hintere Reihe, jeweils die ersten 2 Gläser)
   3 ml Puffergebrauchslösung

II. Zur Bestimmung des Extinktionsabfalles im Serum (E_{HS}) bzw. im Urin:

1. (hintere Reihe, außer den ersten beiden Gläsern)
   2 ml verdünntes Serum bzw. Urin oder Standardlösung
   1 ml Puffergebrauchslösung

2. (vordere Reihe, außer den ersten beiden Gläsern)
   2 ml verdünntes Serum bzw. Urin
   1 ml Uricasegebrauchslösung

Die Uricasezugabe erfolgte erst nach Fertigstellung der anderen Ansätze, damit eine Verunreinigung durch Fermentspuren vermieden wird. Alle Ansätze wurden gut durchgeschüttelt und bei Zimmertemperatur wurden 80 Minuten bis zur Messung gewartet (nach unseren Erfahrungen aus Probeversuchen ist diese Zeit bei unseren Enzymkonzentrationen zur vollkommenen Umsetzung notwendig).

Die Photometrie erfolgt am Spektralphotometer (ZEISS) bei Wellenlänge 293 Nanometer mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke. Zur Bestimmung der Eigenextinktion der Uricase wird I, 1

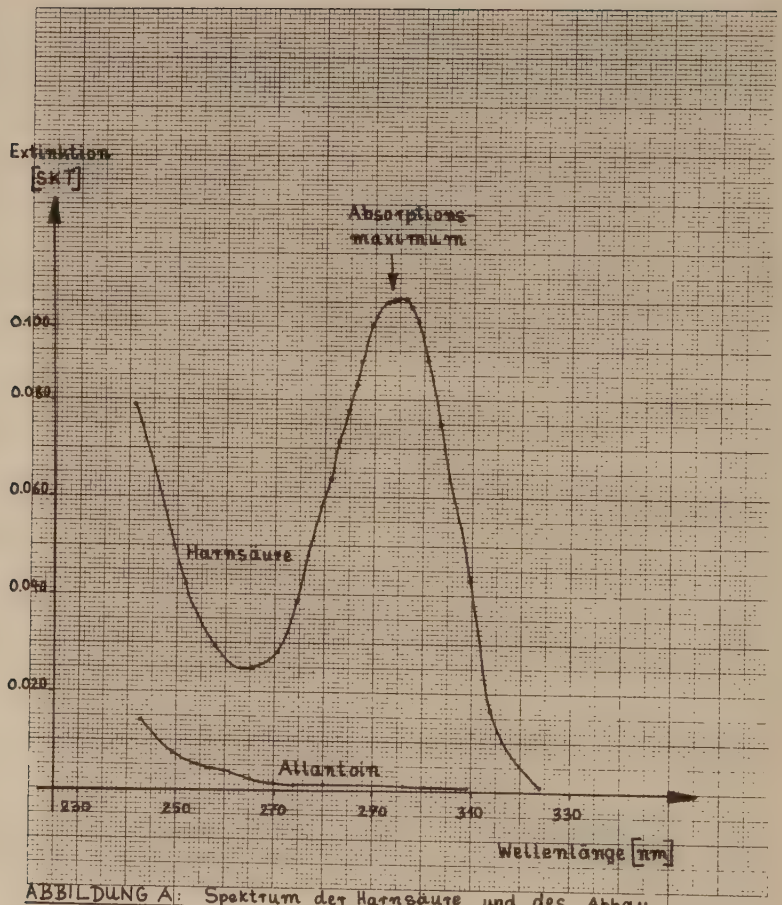


ABBILDUNG A: Spektrum der Harnsäure und des Abbauproduktes Allantoin

gegen I, 2 als Nullwert abgelesen. Bei den Serum- (bzw. Urin- und Standard-) Ansätzen dient II, 2 als Nullwert für die Ablesung von II, 1. Um zu überprüfen, ob die Uricasereaktion abgeschlossen ist, werden die Ansätze stichprobenartig nach jeweils fünf Minuten wiederum abgelesen. Die Extinktion darf sich in diesem Zeitraum nicht geändert haben.

Die Küvette für Ansatz I, 1 wird für Ansatz II, 2 und die Küvette für Ansatz I, 2 für Ansatz II, 1 verwendet, damit die Proben ohne Enzym nicht mit Enzymresten in Verbindung kommen und die Ergebnisse dadurch verfälschen. Um eine genaue Kontrolle der Ansätze zu gewährleisten, wurde bei jeder Probe eine Doppelbestimmung durchgeführt.

e) Berechnung

Die Einwirkung der Uricase auf das Harnsäurespektrum sei an folgender Grafik (übernommen aus ZÖLLNER 1963 [39]) verdeutlicht (ABBILDUNG A).

Hier wird ersichtlich, daß die Harnsäure ein Absorptionsmaximum bei 293 nm aufweist, während Allantoin bei dieser Wellenlänge fast überhaupt nicht absorbiert wird. Daraus erkennt man deutlich, daß nach Umwandlung der Harnsäure in Allantoin (unter Einwirkung von Uricase) die eintretende Extinktionsdifferenz praktisch gleich der Extinktion der Harnsäure ist.

Bei der photometrischen Ablesung der Serumverdünnung vor Uricaseeinwirkung gegen die Serumverdünnung nach Uricaseeinwirkung (ergibt Extinktionsdifferenz - E_{Hsr}) wird nicht berücksichtigt, daß nur in einem der Ansätze Uricase zugesetzt wurde. Dem Extinktionsabfall diverser Ablesungen ist deshalb die Eigenextinktion des Enzymes (E_F) hinzuzuzählen. Die Harnsäurekonzentration ist proportional der Summe ($E_F + E_{HS}$). Diese Verhältnisse seien durch folgendes Bild veranschaulicht (nach ZÖLLNER 1963, [39] jedoch wurde auf der Abszisse die Zeit bis zur vollkommenen Umsetzung der Uricase unseren Bedingungen entsprechend (Uricaseverdünnung 1 : 200) verändert :

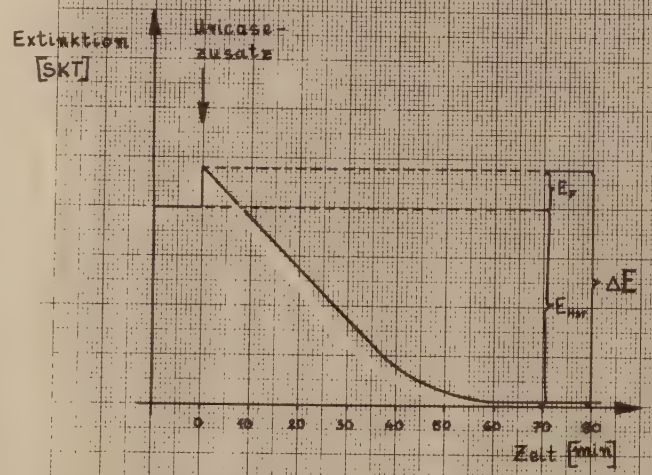


ABBILDUNG B: Ablauf der Extinktion bei der Durchführung der differentialspektrophotometrischen Harnsäurebestimmung (modifiziert für eine Uricase-Verdünnung von 1:200 nach Zöllner 1963 [37]. Vergl. auch Kapitel IV e)

Zur Berechnung ergeben sich folgende Überlegungen:

1) Die Harnsäurekonzentration ist proportional der Extinktion (f = Proportionalitätsfaktor)

$$[Hsr] = f \times (E_F + E_{Hsr})$$

2) Da der Extinktionskoeffizient für eine Lösung von 1 µg/ml in der 1 cm-Küvette 0,0745 beträgt, ist die Konzentration im Versuchsansatz proportional:

Formel a) $$[Hsr] = f \times \frac{E_F + E_{Hsr}}{0{,}0745} \quad \mu g/ml$$

3) Unter Berücksichtigung der Verdünnungen und Aufrundung des Extinktionskoeffizienten berechnet sich daraus die Harnsäurekonzentration im Serum:

Formel b) $$[Hsr] = \frac{(E_F + E_{Hsr}) \times \underset{IIb}{2} \times \underset{IIIb}{0{,}4} \times \underset{V}{1000}}{\underset{I}{0{,}075} \times \underset{IIa}{3} \times \underset{IIIa}{10} \times \underset{VI}{100}} \quad [mg\ \%]$$

4) Durch Kürzen der dafür günstigen Zahlen ergibt sich:

Formel c) $$[Hsr] = \frac{(E_F + E_{Hsr}) \times 100}{2} \quad [mg\ \%]$$

Durch die günstig gewählten Verdünnungen ist die Rechnung also sehr einfach.

5) Entsprechend verfährt man bei der Berechnung der Harnsäurekonzentration im Urin:

Formel d) $$[Hsr] = \frac{(E_F + E_{Hsr}) \times \underset{IIb}{2} \times \underset{IVb}{0{,}2} \times \underset{V}{1000}}{\underset{I}{0{,}075} \times \underset{IIa}{3} \times \underset{IVa}{25} \times \underset{VI}{100}} \quad [mg\ \%]$$

$$[Hsr] = (E_F + E_{Hsr}) \times 250 \quad [mg\ \%]$$

6) Erläuterung der römischen Zahlen in den Formeln:

I = aufgerundeter Extinktionskoeffizient.

IIa/IIb = 2 ml Serum bzw. Urin und 1 ml Uricasegebrauchslösung ergeben 2 Anteile Serum bzw. Urin in 3 Gesamtanteilen, also ist die Multiplikation mit 3/2 nötig um die Originalkonzentration zu erhalten.

IIIa/IIIb = 0,4 ml Serum wurden mit Puffergebrauchslösung auf 10 ml verdünnt.

IVa/IVb = 0,2 ml Urin wurden mit Puffergebrauchslösung auf 25 ml verdünnt.

V = Faktor 1.000 zur Umrechnung von µg in mg (vgl. Dimension der Formeln a bzw. b und d).

VI = Faktor 100 zur Umrechnung von $\frac{mg}{ml}$ in $\frac{mg}{100\ ml}$ = mg % (vgl. Dimension der Formeln a und b bzw. d).

Bezüglich der Eichkurve sei auf Kapitel D, VIII verwiesen.

2) Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff-N

a) Allgemeines

Kreatinin und Harnstoff-N im Serum und im Urin wurden mittels Autoanalyzer der Firma TECHNICON Co. Ltd. in London (normaler Zwei-Straßen-Autoanalyzer, Baujahr 1969) bestimmt und zwar nach folgenden Methoden:

b) Kreatininbestimmung

Die Bestimmung erfolgte nach der Jaffe-Reaktion:

Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure eine rotbraune Farbe, deren Intensität bei 505 nm photometrisch bestimmt wird. Diese Methode ist eine Modifikation der automatischen Bestimmung von FOLIN und WU (1949 [18]), die modifiziert wurde von STEVENS et al (1961 [36]).

c) Harnstoff-N-Bestimmung

Durch Umsetzung mit Diacetylmonoxim und Eisenalaun entsteht ein zwischen 475 und 570 Nanometer absorbierender Farbstoff, der dann kolorimetrisch gemessen wird. Diese automatische Methode der Harnstoff-N-Bestimmung wurde beschrieben von SKEGGS (1957 [3]) und MARSH et al (1957 [21]).

V. Bestimmung der abgeleiteten Größen

1) Vorbemerkung

a) Standardisierung auf eine Normoberfläche mittels des Umrechnungsfaktors f ($f = \frac{1,73}{KO}$), wobei KO die Körperoberfläche der einzelnen Versuchspersonen bedeutet :

Da mit Einführung der standardisierten, d. h. auf 1,73 m^2 Körperoberfläche umgerechneten Harnzeitvolumina die folgenden Parameter ebenfalls standardisiert sind, wird der Zusatz "pro 1,73 m^2 Körperoberfläche" bei deren Dimensionen nicht mehr eigens aufgeführt.

b) Harnzeitvolumen (HZV) aus Harnvolumen (V) und Zeit (t):

$$HZV = \frac{V}{t} \times f \left[ml/min\right]$$

2) Berechnung der abgeleiteten Größen

Aus den unter IV 1 und IV 2 angegebenen Primärparametern und dem HZV ließen sich folgende weiteren Parameter ermitteln:

a) (Glomeruläre) Filtration der Harnsäure

$$GFR_{Hsr} = \frac{U_{Kr}}{P_{Kr}} \times {}^{P}Hsr = {}^{C}Kr \times {}^{P}Hsr \quad \left[\frac{mg}{min}\right]$$

wobei ${}^{U}Kr$ (${}^{P}Kr$) die Kreatininkonzentration im Urin (im Plasma) in mg % und ${}^{C}Kr$ die Kreatininclearence bedeutet.

b) Harnsäureausscheidung

$${}^{H}Hsr = {}^{U}Hsr \times HZV \quad \left[\frac{mg}{min}\right] \qquad \text{bzw.}$$

$${}^{H}Hsr = {}^{U}Hsr \times \text{Urintagesvolumen} \quad \left[mg/24\ h\right]$$

c) Tubuläre Netto-Harnsäurerückresorption

$$Tn = GFR - {}^{H}Hsr \quad \left[mg/min\right]$$

bzw. unter Berücksichtigung der individuell etwas schwankenden Kreatininclearence (= GFR):

$$Tn\ \% = \frac{(GFR - {}^{H}Hsr\ (min)\ ) \times 100}{GFR} \quad \left[\%\right]$$

d) Harnsäureclearence

$${}^{C}Hsr = \frac{U_{Hsr}}{P_{Hsr}} \times HZV \quad \left[\frac{ml}{min}\right]$$

wobei ${}^{U}Hsr$ die Harnsäurekonzentration im Urin (in mg %) und ${}^{P}Hsr$ die Harnsäurekonzentration im Plasma (in mg %) darstellt. Die in der medizinischen Literatur eingeführte Bezeichnung "mg %" als Maß der Konzentration an Stelle der korrekteren Bezeichnung "mg/1oo ml" (wie sie in der physiologisch chemischen und organisch chemischen Literatur gebraucht wird) wird auch im folgenden beibehalten.

VI. Folgende Hilfsmittel wurden zur Versuchsabwicklung benötigt:

1) Vorbemerkung

Alle während des Versuchsablaufs festgestellten Größen, insbesondere Gewicht, Harnzeitvolumen (HZV), Extinktionswerte und die für jeden einzelnen Tag geltende Purinbelastung wurden in einem Laborbuch (DIN A 5 Doppelheft) festgehalten. Die sich daraus ergebenden Sekundärparameter, Zwischenrechnungen, Tabellen usw. wurden in einem Ringbuch notiert. Ferner wurden wöchentlich (im folgenden mit (x) bezeichnet) bzw. einmal für die ganze Studie folgende Geräte bzw. Materialien benötigt:

2) Hilfsmittel

a) Für alle Bestimmungen notwendig:

Fettstift (grün) zur Beschriftung der Gläser.

Oblaten zum Einnehmen der RNS. Inhalt: 250 mg RNS pro Oblate (Schale und Deckel).

Parafilm (je nach Bedarf) zum verschließen der Gläser. Dieser ist nicht für den längeren Aufenthalt im Kühlschrank geeignet, da er brüchig wird!

Stöpsel (je nach Bedarf) zum verschließen derjenigen Gläser und Kolben, die längere Zeit im Kühlschrank aufbewahrt werden sollen.

Kühlschrank.

Glycinpufferstammlösung (1-Liter-Flasche, 2/3 molar, pH 9,3. Vorsichtig pipettieren, wenn zur Haltbarmachung ein Bodensatz Chloroform in der Flasche ist!).

1 Meßzylinder (100 ml) für Glycinpuffergebrauchslösung.

1 Meßkölbchen (50 ml) für Uricasegebrauchslösung (Uricase-stammlösung wird im Originalkölbchen angesetzt!).

Auslauf- und Strichpipetten (0,5 ml / 1 ml / 2 ml / 5 ml / 10 ml, je zehn Stück).

Uricase:
(x) 6 Ampullen (davon 1 1/2 bis 2 für Blutproben und 4 für Urinproben (siehe auch dort!); denn eine Ampulle reicht einschließlich Leerwert, Eigenextinktion der Uricase und Kontrollen für etwa 20 Bestimmungen) Uricase LEO Nr. 69051, 75 Units (LEO Pharmacentical Products, Kopenhagen). In Deutschland wird dieses Präparat als Uricase LÖWENS durch die deutsche Vertretung der dänischen Firma (LÖWENS Pharma Düsseldorf GmbH & Co. KG, 4 Düsseldorf, Himmelgeisterstraße 63 - 65) vertrieben.

(x) 50 mg reinste Harnsäure, zur Bereitung des Harnsäurestandards. 3 x pro Woche Serumharnsäure- und 7 x Urinharnsäurebestimmung. Also 10 x 5 mg = 50 mg Harnsäure.
An Stelle dieser Harnsäurelösung können auch Standards wie VERSATROL und LAB-TROL verwendet werden (vgl. Kapitel IV, 1 d).

1 Analysenwaage.

2 - 4 Reagenzglasständer.

2 Quarzküvetten (noch besser 4, dann können in einem Arbeitsgang 2 Proben direkt hintereinander im Photometer bestimmt werden).

1 (EPPENDORF-) Photometer.

b) Für die Bestimmung der Blutproben wurden verwendet (Blutabnahme 3 x pro Woche):

(x) 3 - 7 Plastikspritzen (10 ml) für Blutabnahme.

(x) 21 Kanülen (Querschnitt: 1 mm).

Zellstofftupfer je nach Bedarf.

Alkohol (70 %) zur Desinfektion bei der Blutabnahme.

(x) 42 Zentrifugengläser (runder Boden, glatter Rand), 2 Röhrchen pro Person zur Blutabnahme und zum Zentrifugieren, also 2 x 7 [Personen] x 3 [Tage] = 42.

Zentrifuge (mind. 4.000 U/min) zum abzentrifugieren der Erythrozyten.

(x) 42 Zentrifugengläser (wie oben) zur Aufbewahrung des Serumüberstandes, davon 21 für die Harnsäurebestimmung (7 Personen à 3 x pro Woche) und 21 für die Kreatinin-Harnstoff-N-Bestimmung im Autoanalyzer.

(x) 33 Zentrifugengläser für 3 x (7 + 2 + 2) Doppelbestimmungen der Plasmaharnsäure (inkl. Eigenextinktion der Uricase und deren Kontrolle, sowie Harnsäurestandard mit Kontrolle). Dazu sind 33 : 20, also 1 1/2 - 2 Ampullen Uricase nötig.

(x) 21 Meßkölbchen (10 ml) zur Serumverdünnung mit Pufferverbrauchslösung (0,4 ml ad 10 ml), also 3 [Tage] x 7 [Versuchspersonen] = 21.

c) Für die Bestimmung der Urinproben (7 x pro Woche) benötigten wir:

56 Plastikflaschen (à 1.000 ml) zur Urinsammlung bzw. Aufbewahrung (je 4 Flaschen für 7 Personen gibt 28 Flaschen). Es wurden jeden Tag 28 frische Flaschen ausgegeben und die benützte Serie wurde bis zum nächsten Tag ausgewaschen und getrocknet. Da selten 3 oder gar 4 Flaschen von einer Person benötigt wurden, haben wir in der 2. Hälfte des Versuches meist 5 (an Wochenenden alle 8) Flaschen pro Person ausgegeben. Dadurch brauchten die Versuchsteilnehmer (die zum Teil erhebliche Anfahrtswege hatten) nur noch 3 x pro Woche (nämlich an den Blutabnahmetagen) in die Klinik kommen. Die RNS-Dosen wurden dann ebenfalls für 2 - 3 Tage im voraus in kleinen Gläschen ausgegeben (Beschriftung der abgegebenen Urinflaschen nicht vergessen!).

HCL (5-normal, zum Ansäuern der Urine um eine bakterielle Uricolyse zu vermeiden!), 5 ml pro Flasche und Tag (vgl. hierzu Kapitel D VIII, 2).

2 Meßkrüge (2 Liter) zur Urinabmessung.

2 Meßzylinder (1 Liter) zur Urinabmessung.

(x) 98 Zentrifugengläser zur Urinaufbewahrung für Harnsäure- bzw. Kreatinin-/Harnstoff-N-Bestimmung, also 2 x 7 [Personen] x 7 [Tage] = 98.

(x) 77 Zentrifugengläser für 7 x (7 + 2 + 2) Doppelbestimmungen der Harnsäurekonzentration im Urin (inkl. Eigenextinktion der Uricase und deren Kontrolle, sowie Standard mit Kontrolle). Dazu sind 77 : 20, also rund 4 Ampullen Uricase nötig.

(x) 49 Meßkölbchen (25 ml) zur Urinverdünnung mit Puffergebrauchslösung (1 ml ad 25 ml), also 7 [Tage] x 7 [Versuchspersonen] = 49.

C. Ergebnisse:

I. Bestimmungen im Plasma

1) Verhalten der Harnsäure im Plasma

In der Vorperiode vom 1. bis 7. Tag unter fast purinfreier Ernährung verringerten sich die Mittelwerte der Plasmaharnsäure von 4,48 auf 4,34 mg %. Die Plasmaharnsäurewerte eines Hyperurikämikers fielen von 6,90 (bzw. 7,65) auf 6,35 mg %. Die fallende Tendenz der Plasmaharnäsurespiegel in der purinfreien Vorperiode war bei der kurzen Beobachtungszeit nur in geringem Umfang zu erkennen. Bei der Belastung mit 4 g RNS steigen die Mittelwerte der Normourikämiker von 4,34 mg % in sieben Tagen zum höchsten Wert von 7,44 mg %, was einem Anstieg von 71,4 % entspricht, während sich der Wert von Versuchsperson Nummer 7 von 6,35 mg % auf 12,20 mg % (+ 92,1 %) erhöht. Dies dürfte

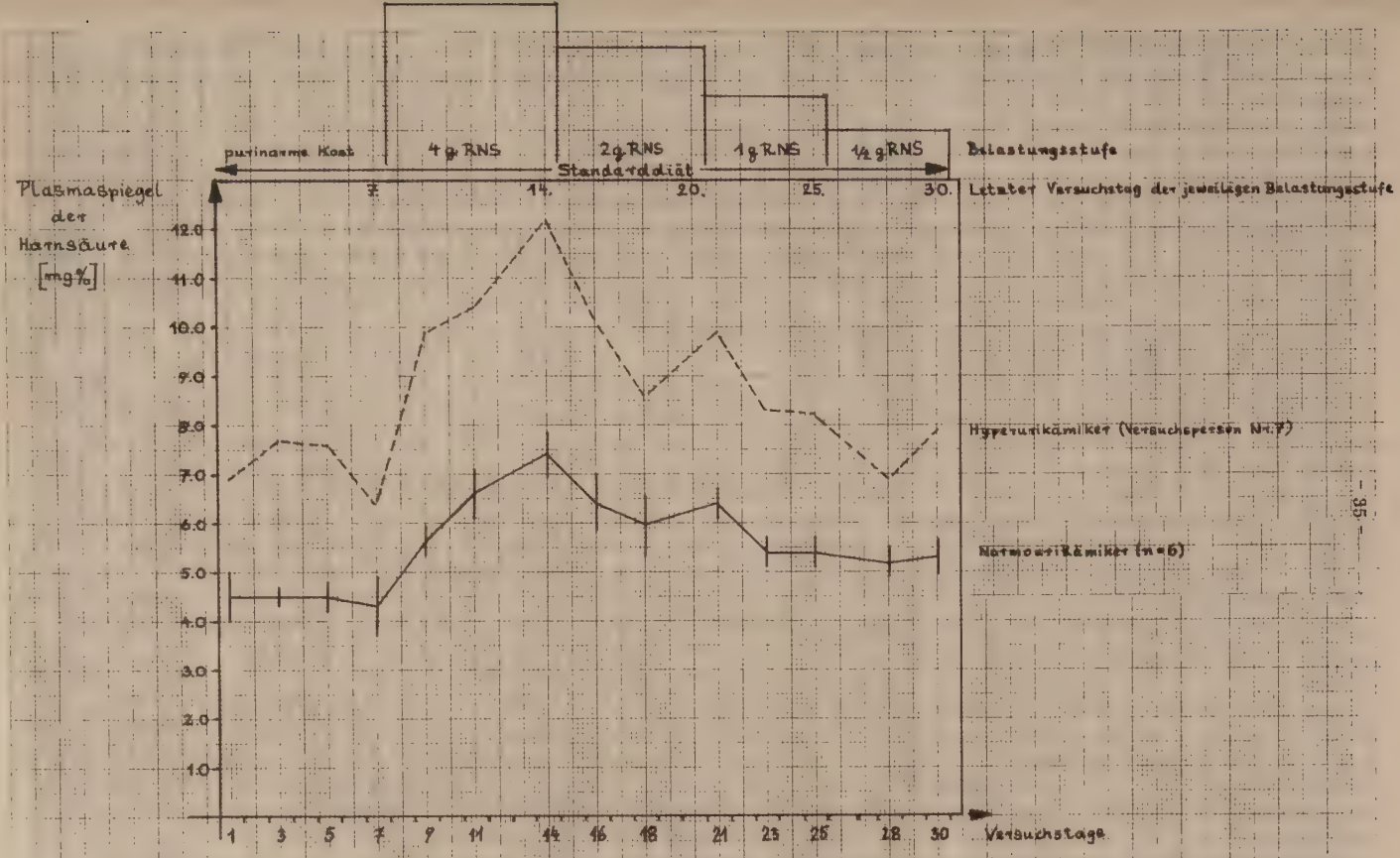


ABBILDUNG C: Verhalten der Plasmaharnsäure [Mittelwert $\bar{x}$ und mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$] unter Purinbelastung bei 6 Normourikämikern und einem Hyperurikämiker.

Lfd. Nr.	Versuchsperson	Standard-Diät: ohne RNS-Zulage 1.	3.	5.	7.	mit 4 Gramm 9.	11.	14.	2 Gramm 16.	18.	1 Gramm 21.	23.	25.	½ Gramm 28.	30.	RNS-Zulage/Tag Versuchstag
		← Standarddiät →														
1	D.N.	3.28	3.60	4.15	3.35	4.95	5.55	5.55	3.90	5.00	5.20	4.45	4.65	4.25	4.30	
2	U.M.	3.25	3.65	3.30	4.00	4.95	5.15	6.75	5.55	3.90	5.90	5.55	5.15	5.10	4.55	
3	W.S.	6.28	5.40	5.75	5.75	7.05	8.50	7.95	7.55	7.35	7.40	6.35	6.40	6.15	6.60	
4	D.W.	4.56	4.55	4.45	4.55	5.20	6.65	7.55	6.80	5.95	6.60	5.15	5.25	4.55	5.10	
5	E.H.	4.50	4.90	4.80	4.30	6.00	7.20	8.15	7.80	6.05	6.50	6.20	6.25	5.05	5.15	
6	J.P.	4.98	4.85	4.75	4.10	5.40	6.75	8.70	7.15	7.65	6.80	4.70	4.55	6.15	6.00	
7	H.P.	6.90	7.65	7.55	6.35	9.95	10.45	12.20	10.15	8.60	9.95	8.30	8.25	6.85	7.90	
1–6	Mittelwerte ($\bar{x}$)	4.48	4.49	4.53	4.34	5.59	6.63	7.44	6.46	5.98	6.40	5.40	5.43	5.21	5.28	
1–6	Mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$)	0.484	0.214	0.330	0.622	0.330	0.490	0.462	0.604	0.576	0.311	0.317	0.318	0.326	0.355	

TABELLE 5: Harnsäurespiegel im Plasma (mg%), Einzelwerte, Mittelwerte ($\bar{x}$) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$)

		Harnsäureplasmaspiegel			
Versuchstag	RNS-Belastung (g/die)	$\Sigma(x)$ Summe der Einzelwerte	$\bar{x}$ arithmetisches Mittel	s Standardabweichung	$s_{\bar{x}}$ mittlerer Fehler
1.	–	26.835	4.4725	±1.186	±0.484
2.	+				
3.	–	26.950	4.4916	±0.725	±0.214
4.	+				
5.	–	27.200	4.5333	±0.809	±0.330
6.	+				
7.	–	26.050	4.3416	±1.524	±0.622
8.	+				
9.	+	33.550	5.5916	±0.813	±0.330
10.	+				
11.	+	39.800	6.6333	±1.199	±0.490
12.	+				
13.	+				
14.	+	44.650	7.4416	±1.132	±0.462
15.	2				
16.	2	38.750	6.4583	±1.480	±0.604
17.	2				
18.	2	35.900	5.9833	±1.411	±0.576
19.	2				
20.	2				
21.	1	38.400	6.4000	±0.762	±0.311
22.	1				
23.	1	32.400	5.4000	±0.777	±0.317
24.	1				
25.	1	32.550	5.4250	±0.778	±0.318
26.	1/2				
27.	1/2				
28.	1/2	31.250	5.2083	±0.795	±0.325
29.	1/2				
30.	1/2	31.700	5.2833	±0.872	±0.355

TABELLE 6: Summe der Einzelwerte ($\Sigma_{(x)}$), arithmetisches Mittel ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Harnsäureplasmaspiegel bei Versuchsperson 1-6

noch nicht den maximal erreichbaren Werten entsprechen, da nach sieben Belastungstagen noch kein endgültiges steady-state erreicht worden sein dürfte.
Spätere Versuche haben dies bestätigt (vgl. HAUBERGER [16] im Druck). Jedoch dürften die Werte des steady-states kaum mehr wesentlich über den erreichten gelegen haben, da wir mit 7 Belastungstagen dem erforderlichen Zeitraum von 8 bis 10 Tagen sehr nahe gekommen sind. Unter 2 g RNS gehen die durchschnittlichen Spiegel der Plasmaharnsäure auf 5,98 mg % zurück. Unter der Zufuhr von 1 g RNS ergibt sich zunächst ein geringer Anstieg des Durchschnittswertes, der bei allen Einzelwerten (mit nur einer Ausnahme) auffällt. Es dürfte sich dabei um eine Nachwirkung der vorhergehenden höheren Belastungsstufe handeln. Vom 23. bis 25. Versuchstag sind dann fallende Harnsäurespiegel zu beobachten, die mit durchschnittlich 5,43 mg % am Ende der 1 g-Stufe deutlich unter den Spiegeln der 2 g-Periode liegen. Die mittleren Harnsäureplasmaspiegel der 1 g-Belastungsstufe weisen einen geringen mittleren Fehler auf, der sich zwischen $\pm$ 0,311 und $\pm$ 0,318 bewegt, während er im gesamten Versuch zwischen $\pm$ 0,214 minimal und $\pm$ 0,622 maximal liegt. Wegen der relativ kurzen Beobachtungsdauer in den einzelnen Belastungsstufen wurden erst jeweils am Ende eines Abschnitts Werte in der Nähe eines steady-states erreicht. Am ehesten (wie auch aus der grafischen Darstellung in ABBILDUNG C ersichtlich) wurde bei der 1 g-Belastungsstufe ein solcher Gleichgewichtszustand erreicht. Im letzten (1/2 g RNS) Belastungsbereich ergibt sich nur ein geringes Absinken um etwa 4 %. Dieses Niveau liegt jedoch noch deutlich (über 15 %) höher als in der purinfreien Zeit.

Die Werte des Hyperurikämikers weisen in der purinfreien Phase stärkere Schwankungen auf; in allen Belastungsstufen ergab sich weitgehende Übereinstimmung mit dem Verhalten der Werte der Normourikämiker auf einem höheren Niveau. In der absoluten Höhe übersteigen die Harnsäureplasmaspiegel des Hyperurikämikers die Mittelwerte der Normourikämiker am Ende der purinfreien Stufe um 2,01 mg % (oder 46 %), am Ende der 4 g-Stufe um 4,76 mg % (oder 64 %), in der 2 g-Stufe um 2,62 mg % (44 %), unter 1 g RNS um 2,82 mg % (52 %) und bei 1/2 g RNS um 1,62 mg % (30 %).

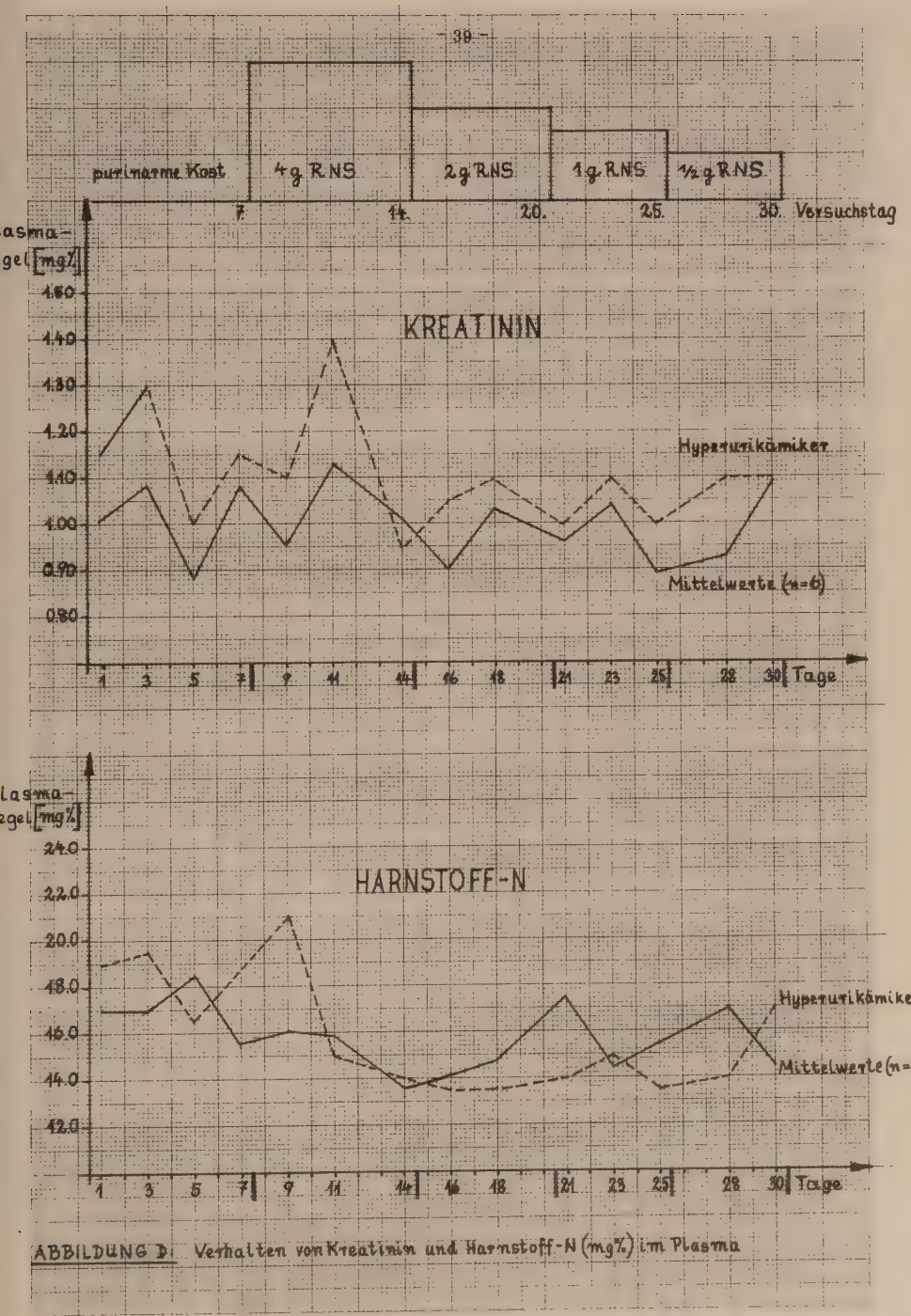


ABBILDUNG 1: Verhalten von Kreatinin und Harnstoff-N (mg%) im Plasma

		Diät ohne RNS-Zulage				4 Gramm			2 Gramm		1 Gramm			½ Gramm		RNS-Zulage / Tag
Lfd. Nr.	Versuchs-person	1.	3.	5.	7.	9.	11.	14.	16.	18.	21.	23.	25.	28.	30.	Versuchstag
1	D.N.	1.00	0.95	0.80	1.05	0.65	1.00	0.80	0.70	0.85	0.90	1.00	0.85	0.80	1.00	
2	U.M.	0.80	0.95	0.75	0.95	0.90	1.10	0.95	0.90	0.90	0.90	1.00	0.80	0.80	1.05	
3	W.S.	1.05	1.10	1.00	1.25	0.95	1.15	1.10	0.90	1.10	1.00	1.05	0.95	1.00	1.25	
4	D.W.	1.00	1.10	0.90	1.10	1.30	1.25	1.00	1.00	1.10	1.00	1.10	0.95	0.95	1.10	
5	E.H.	1.15	1.25	0.90	1.05	0.90	1.10	1.00	1.00	1.10	1.05	1.05	0.90	1.00	1.10	
6	J.P.	1.05	1.15	0.90	1.10	1.00	1.10	1.20	0.90	1.10	0.90	1.05	0.90	1.05	1.05	
7	H.P.	1.15	1.30	1.00	1.15	1.10	1.40	0.95	1.05	1.10	1.00	1.10	1.00	1.10	1.10	
1-6	Mittel-werte ($\bar{x}$)	1.01	1.08	0.88	1.08	0.95	1.13	1.01	0.90	1.03	0.96	1.04	0.89	0.93	1.09	

TABELLE 7: Verhalten der Kreatininspiegel (mg%) im Plasma

		Diät ohne RNS-Zulage				4 Gramm			2 Gramm		1 Gramm			½ Gramm		RNS-Zulage / Tag
Lfd. Nr.	Versuchs-personen	1.	3.	5.	7.	9.	11.	14.	16.	18.	21.	23.	25.	28.	30.	Versuchstag
1	D.N.	15.0	17.0	15.5	12.5	11.5	14.0	10.0	12.5	11.0	13.0	13.0	17.0	16.0	14.0	
2	U.M.	19.0	17.5	17.5	15.5	17.0	13.5	12.5	14.0	14.0	17.0	16.0	17.0	16.0	16.0	
3	W.S.	18.0	17.0	16.5	12.5	17.5	16.6	14.0	14.0	13.0	17.5	14.0	12.0	19.0	17.0	
4	D.W.	14.0	16.5	21.0	21.0	18.0	17.5	17.5	15.5	15.0	15.5	15.0	18.0	17.5	14.0	
5	E.H.	21.0	18.0	23.5	16.0	16.0	17.5	14.0	17.0	19.5	25.0	15.5	18.0	21.0	14.5	
6	J.P.	15.0	16.0	17.5	15.0	15.5	15.5	14.0	11.5	16.0	17.0	14.0	11.5	13.0	12.0	
7	H.P.	19.0	19.5	16.5	15.5	21.0	15.0	14.0	13.5	13.5	14.0	15.0	13.5	14.0	17.5	
1-6	Mittel-werte ($\bar{x}$)	17.0	17.0	18.6	15.4	15.9	15.8	13.7	14.1	14.8	17.5	14.6	15.6	17.0	14.6	

TABELLE 8: Verhalten der Harnstoff-N-Spiegel (mg%) im Plasma

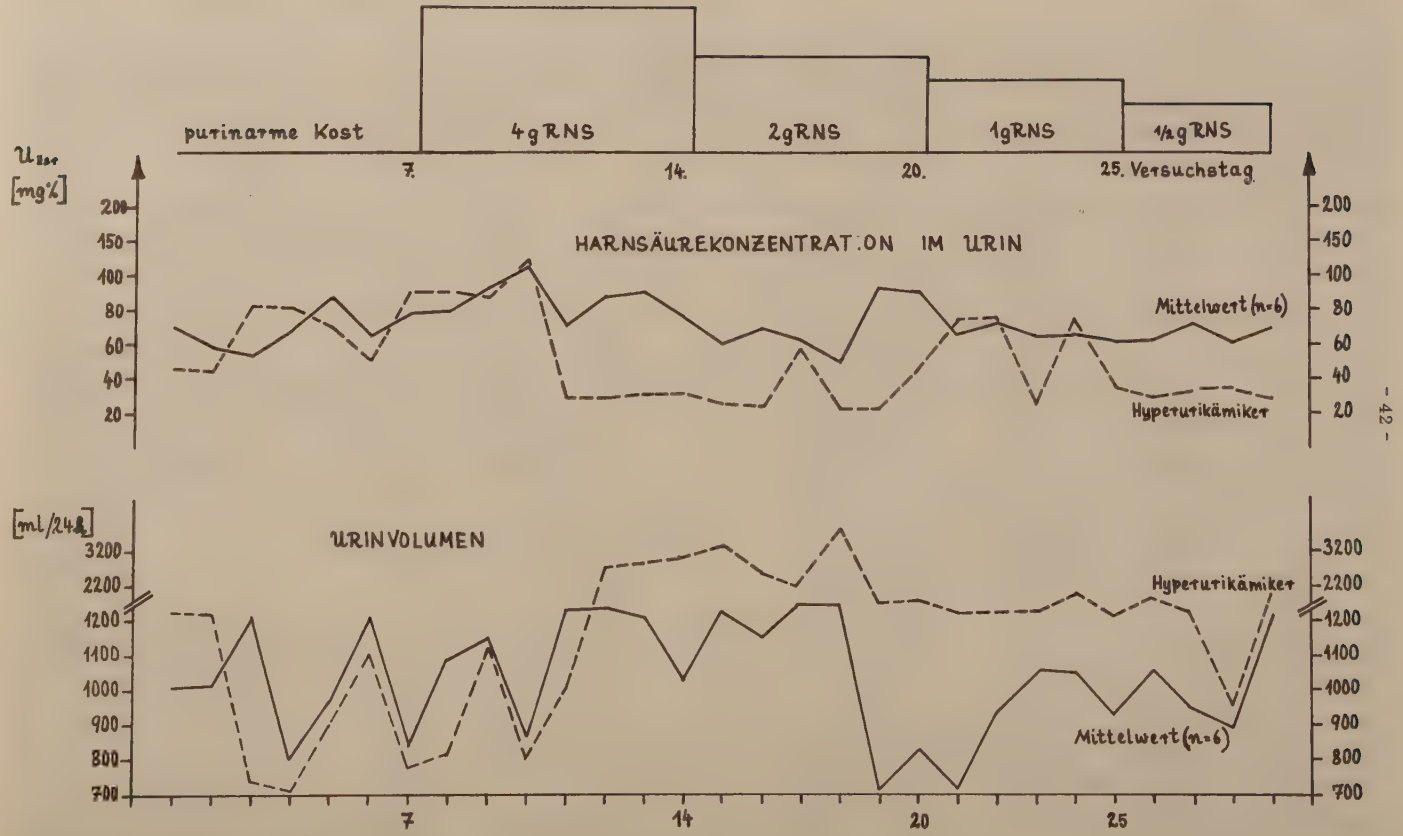


ABBILDUNG E: Spiegelbildliches Verhalten von Urinvolumen (ml/24h) und Harnsäurekonzentration im Urin (mg%)

		Diät ohne RNS-Zulage							4 Gramm							2 Gramm						1 Gramm					½ Gramm				RNS-Zulage/Tag
Lfd. Nr	Versuchs-person	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	Versuchstag
1	D.N.	127.5	75.9	72.9	62.1	74.4	82.1	132	65.4	98.3	110.4	66.6	85.1	41.7	70.3	54.7	61.8	56.4	33.0	66.6	68.1	70.8	46.2	44.1	70.8	30.6	65.1	99.0	30.3	105.0	
2	U.M.	77.5	61.2	75.8	60.0	67.6	48.9	100.5	105.3	73.2	101.9	84.0	202.8	137.4	170.4	161.7	73.2	101.4	106.1	95.4	113.1	102.3	142.5	131.2	102.3	74.9	72.9	117.5	114.3	78.1	
3	W.S.	48.9	43.2	48.2	59.4	66.3	28.5	74.7	60.6	101.2	89.7	37.7	34.8	72.0	50.7	25.5	94.2	66.3	48.0	63.9	63.3	64.2	66.9	58.5	64.2	73.5	26.4	38.1	64.8	33.3	
4	D.W.	52.5	45.9	41.4	51.6	84.0	84.3	64.8	69.0	116.6	107.1	82.5	78.0	93.3	88.8	43.8	50.7	52.8	32.1	74.4	61.5	45.3	51.6	65.4	45.3	91.2	46.5	72.3	72.0	27.0	Harnsäure-konzentration im Urin [mg%]
5	E.H.	65.4	45.6	24.6	87.0	46.2	30.3	55.2	55.5	63.0	44.5	50.4	52.8	56.4	40.4	31.8	30.6	56.3	42.3	81.0	137.7	77.1	48.3	29.7	79.8	32.7	108.1	36.0	24.8	38.4	
6	J.P.	46.5	85.5	65.5	92.1	115.8	141.6	111.8	105.6	111.3	153.9	54.3	78.1	144.5	30.9	67.2	102.3	58.8	77.1	178.8	87.6	32.7	87.0	53.1	32.7	48.3	56.4	80.4	68.1	140.1	
$\bar{x}_{1-6}$		70.1	59.6	54.9	68.7	87.7	65.5	75.1	76.9	93.6	118.0	70.5	88.8	91.7	76.0	59.2	68.8	63.7	51.6	93.4	87.6	65.9	73.8	64.5	65.9	61.4	62.6	73.9	62.3	68.7	
7	H.P.	46.8	44.7	83.7	82.2	70.2	51.1	90.3	87.4	86.1	122.4	34.3	33.6	35.1	35.1	25.8	23.1	57.6	22.8	21.9	45.0	73.8	71.1	34.8	73.8	36.9	30.6	33.8	35.1	31.8	
1	D.N.	300	500	560	620	600	420	102.0	900	1200	800	1130	1120	2200	780	800	1050	1500	1450	880	1120	1000	1000	1120	950	1000	640	520	1040	550	
2	U.M.	700	1050	600	750	830	1000	770	740	1350	870	740	620	700	800	780	1000	950	680	460	540	620	600	570	930	360	780	630	560	600	
3	W.S.	1500	1420	1600	900	1600	2360	950	920	880	1100	820	2820	900	1670	320	780	1850	3750	1000	970	880	980	1280	1200	1000	2580	960	950	2220	
4	D.W.	850	990	1100	840	410	860	590	880	800	1030	1500	1150	700	900	780	1500	840	980	920	920	440	780	800	600	520	820	630	500	1520	Urin-volumina [ml/24 h]
5	E.H.	1100	1300	2400	700	1490	1900	630	2200	1680	75[illegible]00	1860	1940	520	1300	1540	3450	1500	450	820	580	1460	1900	1350	1900	690	1850	1750	2000		
6	J.P.	1600	820	1100	1020	905	810	900	850	1100	650	1800	1120	920	1300	1500	850	660	820	600	740	620	760	590	1100	520	660	1450	540	560	
$\bar{x}_{1-6}$		1008	1013	1227	805	955	1227	835	1081	1152	867	1370	1466	1127	1028	1313	1153	1537	1530	685	815	690	930	1000	1055	933	1062	957	890	1242	
7	H.P.	1400	1300	740	700	900	1100	780	820	1020	800	1000	2420	2350	3000	3300	2520	2100	3720	1700	1750	1400	820	1420	1920	1100	1800	1400	960	2000	

TABELLE 8 Harnsäurekonzentration im Urin [mg%] und Urinvolumina [ml/24 h] Einzelwerte (1-7) und Mittelwerte ($\bar{x}$) von Nr 1-6

2) Verhalten von Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma

Ein sicherer Einfluß von RNS auf die Plasmawerte von Kreatinin und Harnstoff-N war nicht nachzuweisen, was auch aus ABBILDUNG D und TABELLE 7 und 8 hervorgeht. Es fällt lediglich auf, daß die Kreatininspiegel im Plasma des Hyperurikämikers geringfügig höher sind, als die der Normalpersonen. Eine sicher fallende Tendenz der Kreatinin- als auch der Harnstoff-N-Werte ist nicht eindeutig zu erkennen. Die gemessenen Spiegel befinden sich alle im Bereich der Normalwerte.

II. Bestimmungen im Urin

1) Urinvolumen und Harnsäurekonzentration im Urin

Weder auf die Harnsäurekonzentration im Urin noch auf das Urinvolumen hat die RNS-Gabe einen Einfluß (ABBILDUNG E, TABELLE 9). Beide Parameter schwanken in gewissen Grenzen; bei einer mittleren Harnsäurekonzentration im Urin von 73,2 mg % beträgt der niedrigste Meßwert 13,8 mg %, der höchste 202,8 mg %. Bei einem mittleren täglichen Urinvolumen von 1.077 ml liegt der niedrigste gemessene Wert bei 300 ml, der höchste bei 3.720 ml. Alle Versuchspersonen wurden angehalten, möglichst viel zu trinken, worauf schon unter B II hingewiesen wurde. Die zugeführten Flüssigkeitsmengen wurden nicht registriert; es wurden auch mengenmäßig keine genauen Vorschriften erteilt, lediglich die minimale Flüssigkeitszufuhr war mit 1 1/2 Liter pro Tag für jeden Teilnehmer festgelegt, wobei die Flüssigkeitsanteile in der Kost nicht berücksichtigt wurden (mit Ausnahme der Anrechnung der in den Speiseplänen angegebenen nicht kalorienfreien Getränke).

2) Harnsäureausscheidung im Urin

Die Harnsäureausscheidung pro 24 Stunden ergibt sich aus der Urinkonzentration der Harnsäure (^{U}Hsr) und dem Harnvolumen pro 24 Stunden.

Unter fast purinfreier Kost ergibt sich eine durchschnittliche

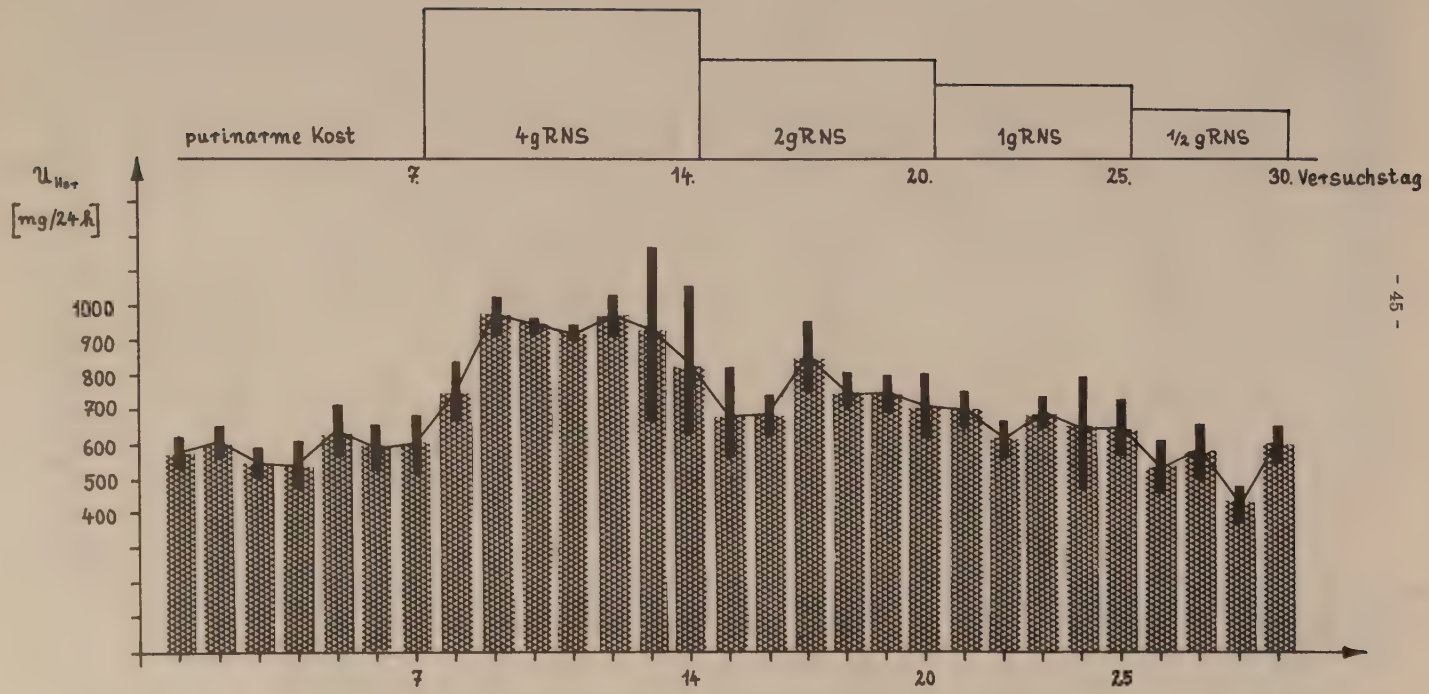


ABBILDUNG F: Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24 h), Mittelwerte von 7 Versuchspersonen mit mittlerem Fehler. Die Werte vom 24. und 25. Versuchstag wurden durch mitteln korrigiert (vergl. Tabelle 10)

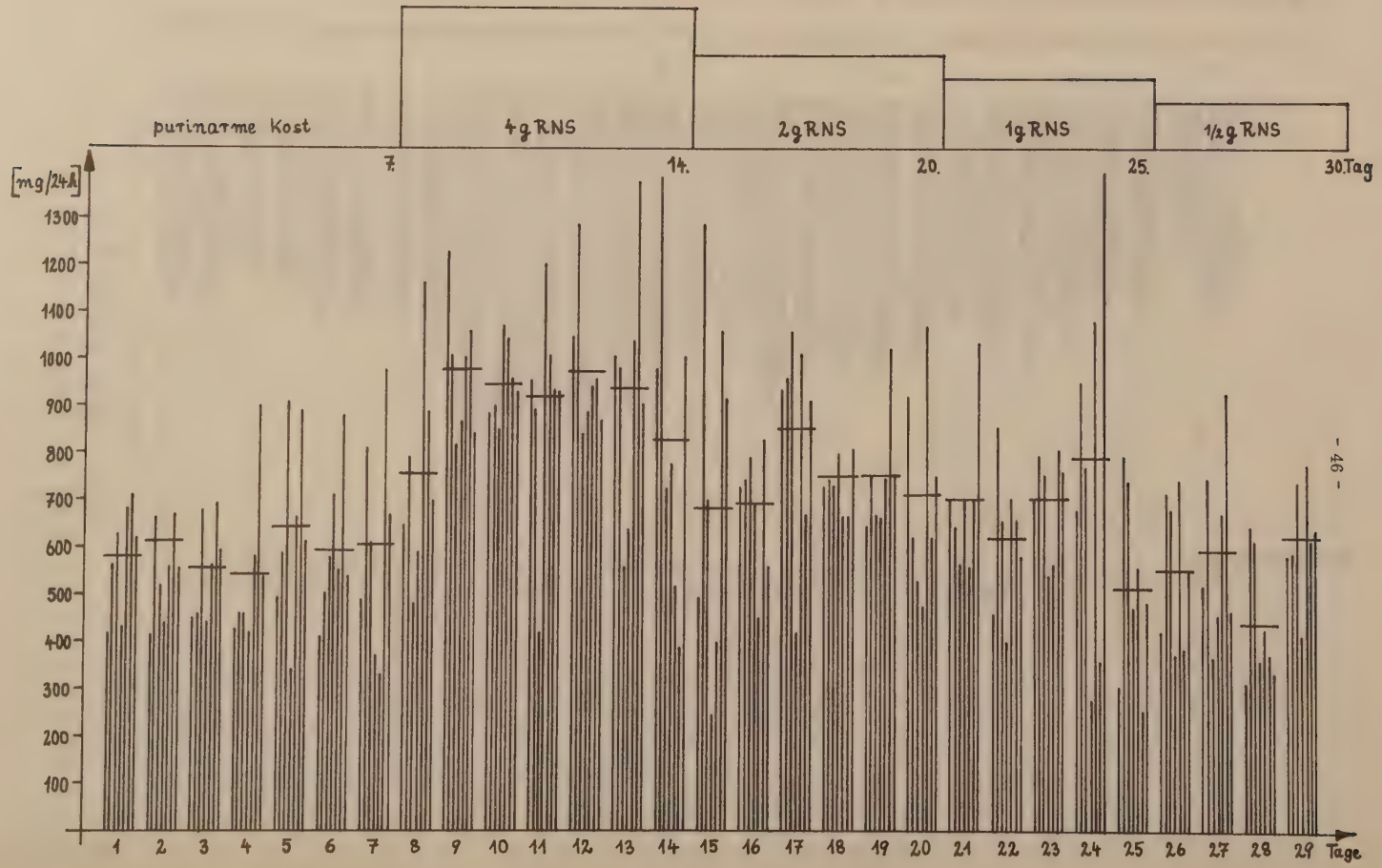


ABBILDUNG 6: Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24h) mit Einzel- und Mittelwerten (n=7)

RNS-Zulage	Versuchstag	1 D.N.	2 U.M.	3 W.S.	4 D.W.	5 E.H.	6 J.P.	7 H.P.		$\bar{x}_{(1-7)}$ Mittelwerte	$s_{\bar{x}}$ mittlerer Fehler
RNS-freie Kost	1.	421.5	567.6	628.6	431.3	684.2	711.3	626.4		581.7	43.6
	2.	418.2	655.5	525.7	441.7	563.8	672.6	555.5		609.9	36.5
	3.	442.7	463.9	674.6	442.7	561.5	687.8	592.1		553.2	39.4
	4.	424.5	459.0	458.1	421.3	579.2	898.1	560.1		541.4	63.7
	5.	491.7	589.2	709.1	334.8	654.6	885.6	604.0		641.6	77.4
	6.	412.4	491.8	574.4	704.7	547.5	874.9	537.4		593.1	57.6
	7.	435.6	309.8	608.2	371.6	330.7	970.5	679.7		607.1	87.9
4 Gramm pro Tag	8.	648.6	794.8	477.8	590.2	1161.2	888.4	700.8		751.6	84.9
	9.	1233.8	1008.0	823.5	867.8	1006.5	1064.0	837.6		977.6	55.5
	10.	883.2	879.8	845.6	1072.2	1037.8	956.3	736.1		947.2	9.9
	11.	754.7	876.6	447.7	1002.9	1006.5	934.4	932.7		919.5	16.4
	12.	1054.6	1282.5	844.0	884.9	934.0	952.8	973.7		973.9	57.6
	13.	1011.0	981.0	555.3	634.8	1040.6	1375.8	956.3		936.4	240.8
	14.	975.2	1388.0	725.6	776.8	514.8	884.0	1006.7		824.4	196.8
2 Gramm pro Tag	15.	484.0	1286.5	699.3	245.6	393.1	963.7	813.9		683.1	135.7
	16.	715.0	746.6	791.2	739.2	448.1	831.3	556.5		689.7	51.8
	17.	732.5	962.6	1051.1	415.7	1005.6	671.0	941.4		850.3	85.7
	18.	732.1	740.8	728.2	405.8	667.9	664.4	810.8		749.8	49.0
	19.	645.9	747.6	667.6	660.8	746.6	1025.6	755.9		750.2	49.0
	20.	715.6	623.0	526.2	472.4	1073.8	619.7	752.9		711.9	82.0
1 Gramm pro Tag	21.	708.0	634.3	565.0	699.3	558.2	702.7	1033.2		700.8	60.0
	22.	462.0	855.0	655.6	402.5	705.2	661.2	583.0		617.8	57.5
	23.	701.4	793.4	748.8	523.2	564.3	843.3	756.5		699.6	41.6
	24.	672.6	951.5	770.4	271.8	1077.3	359.7	1402.2	699.9	786.7	150.5
	25.	306.0	790.3	735.0	474.2	555.9	251.2	479.9		513.1	76.0
½ Gramm pro Tag	26.	416.6	714.4	684.1	379.9	747.3	397.2	550.8		551.6	62.1
	27.	514.8	740.9	365.8	455.5	666.0	724.6	466.2		590.7	74.0
	28.	315.1	640.1	615.6	360.0	425.8	367.8	337.0		437.2	50.9
	29.	577.5	590.4	737.3	410.4	768.0	616.6	636.0		619.7	44.5

TABELLE 10: Harnsäureausscheidung im Urin [mg/24 h], Einzelwerte, Mittelwerte (n=7) und mittlerer Fehler

RNS-Zulage	Versuchstag	Σ (x) Summe der Einzelwerte	$\bar{x}$ arithmetisches Mittel	s Standardabweichung	$s_{\bar{x}}$ mittlerer Fehler
RNS-freie Kost	1.	4070.9	581.55	115.46	43.63
	2.	3833.0	547.57	96.68	36.52
	3.	3872.5	553.21	104.32	39.43
	4.	3790.2	541.46	168.62	63.73
	5.	4467.2	638.45	204.90	77.44
	6.	4152.1	593.15	152.13	57.50
	7.	4249.7	607.10	232.43	87.85
4 Gramm pro Tag	8.	5264.8	751.68	224.50	84.90
	9.	6843.2	977.60	147.03	55.50
	10.	6634.0	947.28	26.05	9.85
	11.	5736.8	819.54	432.28	163.50
	12.	6817.5	973.92	152.47	57.62
	13.	6554.8	936.40	636.96	240.75
	14.	5771.1	824.44	520.65	196.80
2 Gramm pro Tag	15.	4886.1	698.01	359.12	135.73
	16.	4827.9	689.70	137.11	51.81
	17.	5949.7	849.96	226.76	85.70
	18.	4750.6	678.66	130.04	49.00
	19.	5250.0	750.00	130.10	49.06
	20.	4983.6	711.94	216.94	81.99
1 Gramm pro Tag	21.	4900.6	700.08	160.08	60.00
	22.	4324.5	617.79	152.23	57.53
	23.	4903.9	700.56	110.01	41.57
	24.	5505.5	786.50	398.15	150.47
	25.	3592.3	513.19	200.84	76.02
½ Gramm pro Tag	26.	3861.3	551.61	164.22	62.06
	27.	4133.8	590.54	195.72	73.97
	28.	3060.9	437.27	134.70	50.91
	29.	4338.2	619.74	117.62	44.45

TABELLE 11: Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und mittlerem Fehler der Harnsäureausscheidung (mg / 24h) einschließlich der Werte des Hyperurikämikers H.P. (n=7)

Harnsäureausscheidung der 7 Versuchspersonen zwischen 541,4 ± 63,7 und 641,6 ± 77,4 mg pro Tag (vgl. ABBILDUNG F und G sowie TABELLE 10 und 11). Es ist zu bemerken, daß alle Mittelwerte, welche die Urinausscheidung betreffen, die Daten des Hyperurikämikers (Versuchsperson Nummer 7) beinhalten (also n = 7), weil dessen Werte nicht über die Schwankungsbreite der anderen Versuchspersonen hinausgehen und im gesamten Verlauf (29 Tage) bei ihm weder regelmäßig höhere noch regelmäßig niedrigere Werte der Harnsäureausscheidung als bei den anderen Teilnehmern ermittelt wurden.

4 g-Belastungsstufe:

Bis zum 2. Tag der 4 g-Belastung steigt die durchschnittliche Harnsäureausscheidung von 607,1 über 751,6 auf 977,6 mg pro Tag an (was einer Steigerung von rund 60 % gleichkommt), um dann bis zum 6. Tag dieser Stufe auffallend konstante Werte zwischen 919,5 und 973,9 mg beizubehalten. Erst am letzten Tag dieser Belastungsperiode sinkt die Harnsäureausscheidung auf 824,4 mg. Dabei weichen die Einzelwerte jedoch nicht unbeträchtlich vom Mittelwert ab; der mittlere Fehler beträgt am 13. Tag ± 240,75, am 14. Tag ± 196,80 und am 15. Tag ± 135,73. Die Harnsäureausscheidung am Ende der 4 g-Belastungsstufe kann also mit rund 920 bis 970 mg/24 h angesetzt werden; für die Regression wurde der Mittelwert des vorletzten Tages dieser Stufe von 936,4 mg/24 h herangezogen.

In der 2 g-Periode erreicht der Mittelwert mit 682,1 mg sofort am ersten Tag seinen tiefsten Stand dieser Stufe, um sich dann über einen Wert von 850,3 am 3. Tag in der Größenordnung zwischen 710 und 750 mg einzupendeln. Als repräsentativ für das Ende dieser Stufe sahen wir den Wert des vorletzten (14. Versuchstages) Tages dieser Stufe (750,2 mg/24 h) an.

Auch im 1 g-Belastungsabschnitt wird zunächst ein vorübergehender Tiefpunkt von 617,8 mg am 2. Tag (dieser Wert liegt jedoch noch um etwa 5 % höher als die Harnsäuretagesausscheidung bei purinfreier Kost) erreicht, dann erfolgt ein Anstieg über 699,6 mg

Diät ohne RNS	4 Gramm RNS	2 Gramm RNS	16 Gramm RNS	½ Gramm RNS

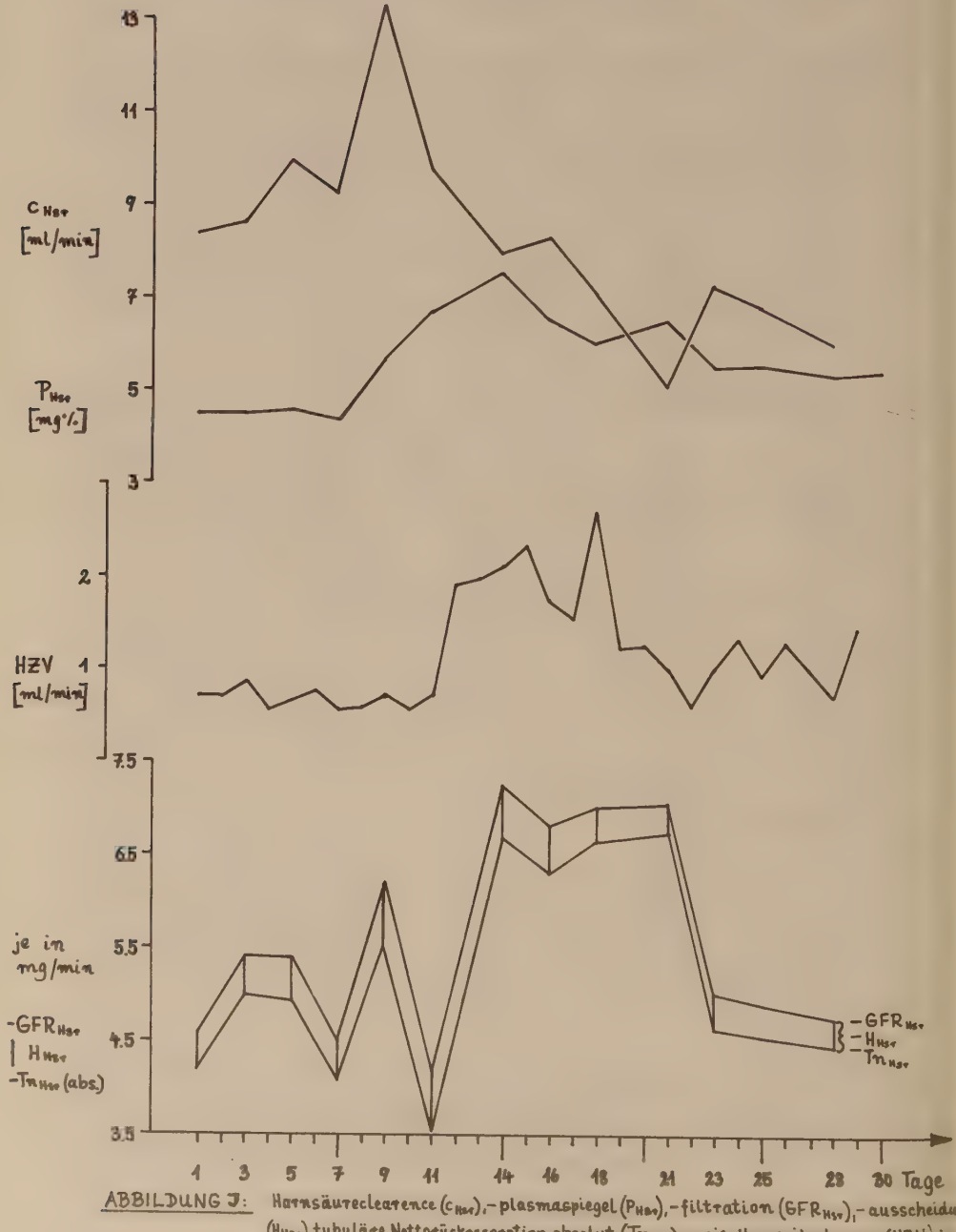


ABBILDUNG 3: Harnsäureclearence ($C_{H_{Sr}}$), -plasmaspiegel ($P_{H_{Sr}}$), -filtration ($GFR_{H_{Sr}}$), -ausscheidung ($H_{H_{Sr}}$), tubuläre Nettorückresorption absolut ($Tn_{H_{Sr}}$) sowie Harnzeitvolumen (HZV) in Einheiten pro Minute (Mittelwerte der Versuchspersonen Nr. 1-6).

RNS-Zulage (g/24h)				-	-	-	-	4	4	4	2	2	1	1	1	1/2
Versuchstag Nr.				1	3	5	7	9	11	14	16	18	21	23	25	28
Lfd.Nr.	Name	Symb.	Abkürzg.	Dim.												
1	D.N.	I	GFR_{Nor}	mg/min	3.3948	4.2164	4.7442	2.4224	6.9894	2.0036	5.4668	4.2549	5.2150	2.2820	4.1563	4.8881	2.7283
		II	H_{Nor}	mg/min	0.2933	0.3127	0.3415	0.3374	0.3565	0.6014	0.6773	0.4769	0.3676	0.5416	0.3897	0.2346	0.2412
		III	Tn_{Nor}	mg/min	3.1015	3.9137	4.4227	2.1550	6.1329	1.4022	4.7895	3.7580	4.8554	1.7404	3.7724	4.6548	2.4871
		IV	Tn %	%	91.36	92.60	92.83	86.46	87.74	69.98	87.61	88.32	93.12	76.16	90.76	95.13	91.51
		V	C_{Nor}	ml/min	8.94	8.67	8.23	10.07	12.30	10.84	11.30	12.34	7.39	10.41	8.62	5.03	5.66
2	U.M.	I			4.2625	3.0122	3.8801	4.0080	4.7812	5.9122	8.1596	5.2392	3.7596	6.0416	5.7165	5.6026	2.0247
		II			0.3943	0.3122	0.4093	0.5628	0.6998	0.5395	0.9645	0.5183	0.5148	0.4491	0.5624	0.5597	0.4538
		III			3.8682	2.7000	3.4705	3.4452	4.0814	5.3930	7.0950	4.7209	3.2438	5.5925	5.1541	5.0429	1.5709
		IV			90.74	89.63	89.42	85.95	85.21	91.05	86.83	90.10	86.28	92.56	90.16	90.00	77.58
		V			10.13	8.82	12.48	12.57	14.13	10.48	14.29	9.94	13.20	7.61	10.13	10.26	8.98
3	W.S.	I			6.8351	8.8776	7.3035	5.5890	7.5884	3.6125	7.1868	8.0710	134211	8.5322	3.9480	8.6208	6.2546
		II			0.4367	0.4684	0.6312	0.4221	0.5721	0.4210	0.5040	0.5492	0.4018	0.3349	0.4458	0.4373	0.3461
		III			5.5984	8.4012	8.6723	5.1667	6.3162	3.1935	6.6828	7.5218	13.0193	8.1958	3.5622	8.1835	5.8885
		IV			72.36	94.72	93.21	92.44	72.25	88.12	92.98	93.19	97.00	96.05	90.94	94.92	94.14
		V			6.95	8.67	10.98	7.34	8.11	5.05	6.33	7.27	5.45	4.54	7.01	6.83	5.94
4	D.W.	I			4.7405	4.5409	3.6780	45273	4.0976	5.4139	7.3511	8.5000	6.7947	4.0184	3.7964	3.9743	1.1330
		II			0.2996	0.3072	0.2827	0.1579	0.6045	0.3947	0.5390	0.5131	0.2122	0.1915	0.2525	0.3201	0.1434
		III			4.4209	4.2437	3.4653	4.2694	3.4761	4.2798	6.7921	7.9869	6.5827	3.8349	3.6439	3.6542	0.9876
		IV			93.85	93.45	93.65	94.37	85.32	83.67	92.64	93.96	96.87	96.65	91.47	91.94	78.51
		V			6.57	6.75	5.23	5.67	14.32	12.55	7.44	7.55	3.56	7.03	6.83	6.89	5.34
5	E.H.	I			4.2920	4.6599	5.2464	6.4086	7.3520	2.4784	7.8240	7.1370	5.4511	3.1755	7.1370	4.4865	3.5047
		II			0.4748	0.3899	0.4546	0.2296	0.6987	0.6991	0.3571	0.3112	0.4192	0.3056	0.3727	0.3672	0.2809
		III			3.8472	4.2700	4.7918	6.1790	6.6733	1.7793	7.4667	6.8258	5.0349	7.8699	6.6643	4.1193	3.2238
		IV			88.93	91.63	91.33	96.41	90.54	72.80	95.43	95.63	92.30	96.96	94.76	91.81	91.98
		V			7.68	7.96	7.48	3.48	11.65	9.71	4.32	3.99	6.93	3.68	6.84	8.16	5.56
6	J.P.	I			4.7858	6.8949	5.3248	4.0098	6.4530	5.8658	7.5081	7.6998	7.3823	6.7288	5.3486	192.04	5.8733
		II			0.4938	0.5242	0.6149	0.6745	0.7390	0.6489	0.7667	0.5770	0.4194	0.4347	0.2082	0.1666	0.2438
		III			4.2920	6.3707	4.7099	3.3353	5.7440	5.2469	7.2444	7.0378	6.9629	6.8941	5.1486	1.7635	5.6295
		IV			87.68	92.53	88.45	83.17	89.54	89.78	96.54	92.42	94.34	97.83	96.11	89.24	95.84
		V			9.91	10.74	12.94	16.45	13.69	9.61	3.06	8.07	5.86	1.98	4.42	3.46	3.96
7	H.P.	I			5.7408	7.9484	9.4828	6.0071	9.4723	2.9469	12.7734	7.6733	15.4370	9.9112	8.5407	7.8273	6.1546
		II			0.4348	0.4410	0.4198	0.4676	0.5829	0.2311	0.6782	0.3865	0.5629	0.6856	0.3182	0.3485	0.2236
		III			5.3060	7.5374	9.0630	5.5393	8.9094	2.7158	12.0746	7.3068	14.8741	9.0256	8.2425	7.5108	6.0340
		IV			92.42	94.82	95.57	92.21	93.15	92.15	94.51	96.61	96.36	92.94	96.15	95.93	96.42
		V			6.30	5.31	5.56	7.37	5.86	2.14	5.73	3.81	6.54	6.89	3.95	3.85	3.26

TABELLE 12: Verhalten der glomerulären Filtrationsrate der Harnsäure (Symbol I, Abkürzung GFR_{Nor}, Dimension mg/min), der Harnsäureausscheidung (II, H_{Nor}, mg/min), der tubulären „Netto"-Rückresorption absolut (III, Tn_{Nor}, mg/min) und in Prozenten der GFR_{Nor} (IV, Tn%) sowie der Harnsäureclearence (V, C_{Nor}, ml/min)

RNS-Zulage	Versuchstag	Hsr-filtration $GFR_{Hsr} = c_{Hsr} \cdot P_{Hsr}$ (mg/min)	Hsr-ausscheidung $H_{Hsr} = U_{Hsr} \cdot MZV$ (mg/min)	Tubuläre Nettorückresorption d. H. $Tn\text{-}GFR_{Hsr} - H_{Hsr}$ (mg/min)	Tub. Nettorückres. d. Hsr in % der GFR (%)	Hsr-clearance $c_{Hsr} = \frac{U_{Hsr}}{P_{Hsr}} \cdot MZV$ (ml/min)
RNS-freie Kost	1.	4.5804	0.3987	4.1814	91.29	8.363
	3.	5.3698	0.3869	4.9829	92.77	8.605
	5.	5.3696	0.4474	4.9222	91.66	9.876
	7.	4.5059	0.4140	4.0919	90.81	9.263
4 Gramm pro Tag	9.	6.1754	0.6946	5.4808	88.75	13.200
	11.	4.1694	0.6255	3.5439	84.99	9.706
	14.	7.2294	0.5514	6.6780	92.37	7.900
2 Gramm pro Tag	16.	6.8028	0.4743	6.3285	92.73	8.255
	18.	7.0056	0.3895	6.6161	94.44	7.065
1 Gramm pro Tag	21.	7.0466	0.3170	6.7296	95.50	5.041
	23.	5.0288	0.3876	4.6412	92.29	7.170
	25.	4.9021	0.3475	4.5564	92.91	6.671
½ Gramm pro Tag	28.	4.7531	0.3049	4.4482	93.58	5.891

TABELLE 13: Verhalten der sekundären Parameter (Harnsäurefiltration, Harnsäureausscheidung, tubuläre Nettorückresorption absolut und in Prozenten der Filtration sowie Harnsäureclearance Mittelwerte der Versuchspersonen Nr. 1-6)

auf 786,7 mg (dieser Wert liegt um 5 % höher als der Durchschnitt der 2 g-Periode). Der mittlere Fehler liegt hierbei mit $\pm$ 150,47 relativ hoch. Der letzte Wert dieses Belastungsabschnittes ist mit 513,1 um etwa 15 % niedriger als die Resultate der purinfreien Tage. Als repräsentativer Wert für diese Stufe sahen wir den Durchschnittswert der letzten beiden Tage mit 649,9 mg/24 h an.

Die Ausscheidungsmengen der Stufe mit 1/2 g RNS liegen, abgesehen vom letzten Wert, alle tiefer als der Durchschnitt der 7 Tage ohne RNS-Zulage; hier beträgt die Harnsäureausscheidung am letzten (= 29.) Versuchstag 619,7 mg/24 h.

3) Glomeruläre Filtrationsrate der Harnsäure ($^{GFR}_{Hsr}$), Harnsäureausscheidung pro Minute ($^{H}_{Hsr}$), tubuläre Netto-Rückresorption absolut (^{T}n) und in Prozenten der $^{GFR}_{Hsr}$ (Tn %), Harnsäureclearence ($^{C}_{Hsr}$).

Betrachtet man bei den obigen Parametern das Ergebnis des jeweils letzten Tages einer Belastungsperiode mit dem dazu gehörigen Harnsäureplasmaspiegel, so ergibt sich folgendes (vgl. auch ABBILDUNG I und TABELLE 12 und 13):

RNS-Zulage zur purinarmen Standarddiät	letzter Tag des jeweiligen Abschnittes	P_{Hsr} (mg%)	GFR_{Hsr} (mg/min)	H_{Hsr} (mg/min)	Tn (mg/min)	Tn (%)	C_{Hsr} (ml/min)
-	7.Vers.tg.	4,34	4,51	0,41	4,10	90,81	9,26
4 Gramm	14.Vers.tg.	7,44	7,23	0,55	6,68	92,37	9,71*
2 Gramm	18.Vers.tg.	5,98	7,01	0,39	6,61	94,44	7,07
1 Gramm	25.Vers.tg.	5,43	4,90	0,35	4,56	92,91	6,67
1/2 Gramm	28.Vers.tg.	5,21	4,75	0,31	4,45	93,58	5,89

TABELLE 13 a: Gesamtübersicht der wichtigsten Parameter (nur Werte vom letzten Tag einer jeden Belastungsstufe)

*) 11. Versuchstag

		Diät ohne RNS-Zulage							4 Gramm							2 Gramm						1 Gramm					½ Gramm				RNS-Zulage / Tag
Lfd. Nr.	Versuchs-person	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	Versuchstag
1	D.N.	450	260	260	170	200	250	100	120	100	90	40	50	45	105	120	95	80	80	110	75	240	110	100	135	115	98	185	230	170	
2	U.M.	202	110	135	145	150	130	170	230	90	180	140	160	200	200	195	120	130	180	260	215	240	210	255	120	135	115	200	80	145	
3	W.S.	113	112	190	190	170	80	215	160	190	185	100	55	145	100	60	165	115	90	160	170	220	130	85	130	215	100	150	180	75	
4	D.W.	180	170	148	200	270	250	275	200	190	130	95	80	280	160	175	85	175	190	160	170	205	216	95	245	205	150	240	70	60	Kreatinin-
5	E.H.	220	108	75	240	100	85	245	80	100	190	30	55	90	280	100	90	60	100	240	250	270	115	95	160	80	235	98	60	70	Konzentration
6	J.P.	95	230	205	190	190	190	180	205	180	180	80	80	220	120	100	170	250	195	255	205	200	220	305	195	290	230	165	280	245	[mg%]
$\bar{x}_{1-6}$		240	165	177	189	180	164	198	166	142	159	81	80	163	161	125	121	135	139	193	181	219	167	156	164	173	156	173	150	128	
7	H.P.	103	115	275	250	210	125	240	240	155	200	60	35	50	50	40	60	80	80	85	95	105	225	120	90	110	85	120	85	70	
1	D.N.	940	980	1150	550	800	1000	200	450	650	400	225	200	105	200	600	450	270	150	550	450	300	300	500	600	750	168	1008	1300	1000	
2	U.M.	1500	875	1200	750	950	700	1000	1300	300	700	900	900	800	1100	1050	900	800	950	1200	1550	1100	1050	1600	350	800	590	1050	500	1100	
3	W.S.	770	710	615	1000	750	460	950	1000	1400	950	700	200	825	600	150	950	550	400	850	1200	1150	800	580	650	1000	400	950	1150	350	
4	D.W.	805	880	600	2400	1300	1600	1700	1150	1000	800	550	400	1200	1050	1000	515	800	800	1250	1200	1050	1100	960	1000	1400	900	1300	625	250	Harnstoff-N-
5	E.H.	350	750	370	950	500	250	1150	500	600	950	315	250	300	1100	650	600	180	550	1500	1280	1650	700	450	650	500	1150	650	550	500	Konzentration
6	J.P.	520	1010	745	1350	1100	1000	800	900	1100	1100	450	400	1000	550	370	700	950	900	1350	1100	1100	1050	1350	850	1550	1140	680	1200	1200	[mg%]
$\bar{x}_{1-6}$		873	868	780	1117	900	835	967	883	842	847	523	392	705	767	637	686	592	625	1117	1130	1058	833	707	683	1000	725	938	888	733	
7	H.P.	695	620	1280	1300	1000	450	1150	1400	950	900	180	90	150	150	100	220	300	200	200	240	400	1000	600	400	550	410	500	660	300	

TABELLE 14: Kreatinin-und Harnstoff-N-Konzentration im Urin [mg%]

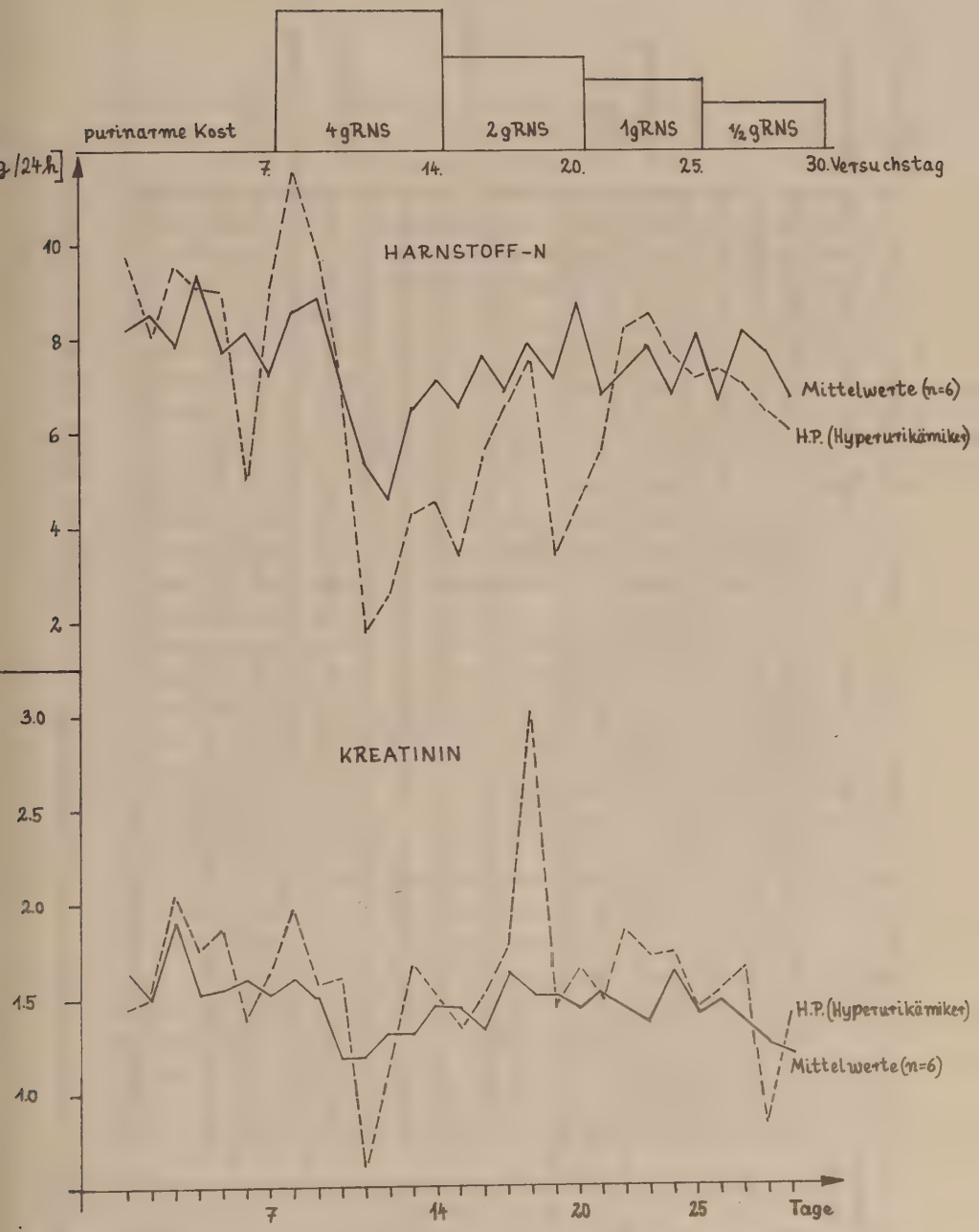


ABBILDUNG K: Verhalten der Kreatininausscheidung (g/24h) und der Harnstoff-N-Ausscheidung (g/24h). Werte am 10., 11., 12., 13., 18. und 19. Tag: vergleiche Tab. 15

		Diät ohne RNS-Zulage							4 Gramm							2 Gramm						1 Gramm					½ Gramm				RNS-Zulage/Tag
Lfd. Nr.	Versuchs-person	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	Versuchstag
1	D.N.	1.35	1.30	1.46	1.05	1.20	1.05	1.02	1.08	1.20	0.72	0.47	0.56	0.99	1.03	0.96	1.00	1.20	1.16	0.97	0.92	2.40	1.40	1.22	1.28	1.16	0.62	0.96	2.39	0.94	
2	U.M.	1.41	1.15	1.11	1.09	1.25	1.30	1.34	1.70	1.22	1.57	1.32	0.99	1.40	1.60	1.52	1.20	1.24	1.22	1.20	1.16	1.30	1.26	1.45	1.12	1.16	1.23	1.26	0.45	0.87	
3	W.S.	1.69	1.59	3.04	1.71	2.72	1.87	2.04	1.47	1.67	2.04	0.82	1.55	1.31	1.67	1.92	1.62	2.13	3.38	1.60	1.65	1.94	1.23	1.09	1.56	2.16	2.58	1.44	1.71	1.67	
4	D.W.	1.53	1.68	1.63	1.68	1.41	2.15	1.62	1.76	1.52	1.34	1.43	0.92	1.96	1.44	1.37	1.28	1.42	1.86	1.15	1.22	0.90	1.68	0.76	1.47	1.07	1.23	1.51	0.35	0.91	Kreatinin-
5	E.H.	2.42	1.40	1.80	1.68	1.49	1.62	1.54	1.76	1.68	1.24	0.63	1.01	1.75	1.46	1.30	1.39	2.07	1.50	0.95	2.05	1.57	1.68	1.81	2.16	1.36	1.62	1.80	1.05	1.40	ausscheidung
6	J.P.	1.52	1.89	2.26	1.94	1.52	1.56	1.62	1.80	1.80	1.71	1.44	0.98	2.02	1.56	1.50	1.45	1.65	1.60	1.53	1.52	1.24	1.67	1.80	2.15	1.51	1.52	1.90	1.51	1.37	[g/24h]
$\bar{x}_{1-6}$		1.65	1.50	1.88	1.53	1.55	1.60	1.53	1.60	1.52	1.35	1.02	1.00	1.57	1.46	1.43	1.32	1.62	1.79	1.13	1.42	1.51	1.44	1.36	1.62	1.40	1.47	1.38	1.24	1.19	
											1.49		1.29						1.51												
7	H.P.	1.44	1.50	2.04	1.75	1.87	1.38	1.64	1.97	1.58	1.60	0.60	0.95	1.43	1.50	1.32	1.61	1.76	2.98	1.45	1.66	1.47	1.85	1.70	1.71	1.43	1.53	1.68	0.82	1.40	
1	D.N.	2.73	4.90	6.44	3.41	4.80	4.20	2.04	4.05	7.80	3.20	2.65	2.24	2.31	1.96	4.80	4.73	4.05	2.18	4.84	5.49	3.00	3.00	6.40	5.87	7.50	1.08	5.20	13.52	5.50	
2	U.M.	10.50	9.19	7.20	5.63	7.87	7.00	7.90	9.62	4.05	6.09	8.46	5.58	5.60	8.80	8.19	9.00	7.60	6.46	5.52	8.37	6.82	6.30	9.12	3.26	6.88	5.78	6.62	2.80	6.60	
3	W.S.	11.55	10.08	7.84	9.00	12.00	10.16	9.03	9.20	12.32	10.45	5.74	5.64	7.43	10.82	4.80	9.31	10.18	15.00	8.50	11.64	10.12	7.84	7.42	7.80	10.00	10.32	9.12	10.93	7.77	
4	D.W.	6.84	8.71	6.60	17.64	5.33	13.76	10.03	10.12	8.00	8.24	8.25	4.60	8.40	9.45	7.80	7.73	6.48	7.84	9.00	8.64	4.62	8.58	7.68	6.00	7.28	7.38	8.19	3.43	3.80	Harnstoff-N-
5	E.H.	9.35	9.75	8.88	6.65	7.45	4.75	7.25	11.80	10.08	7.13	6.62	4.65	6.82	5.72	8.45	9.24	6.21	8.25	6.75	10.50	7.57	10.22	8.65	8.78	8.50	7.94	12.02	9.63	10.00	Ausscheidung
6	J.P.	8.32	8.28	8.20	13.77	8.80	8.20	7.20	7.92	11.00	7.45	8.10	4.88	9.20	7.45	5.55	5.95	6.27	7.38	8.10	8.14	6.82	7.98	7.97	9.35	8.06	7.52	7.82	6.48	6.72	[g/24h]
$\bar{x}_{1-6}$		8.22	8.49	7.86	9.35	7.71	8.13	7.24	8.65	8.88	7.04	5.42	4.60	6.46	7.18	6.60	7.66	6.80	7.85	7.12	8.80	6.83	7.32	7.81	6.82	8.04	6.67	8.16	7.75	6.73	
7	H.P.	9.73	8.06	9.47	9.10	9.00	4.95	8.97	11.48	9.67	7.10	1.80	2.45	4.28	4.50	3.30	5.54	6.60	7.44	3.40	4.20	5.60	8.20	8.52	7.60	7.15	7.38	7.00	6.34	6.00	

TABELLE 15: Kreatinin- und Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin [g/24h] mit Angabe der drei korrigierten Werte

Abgesehen von der prozentualen Nettorückresorption erreichen alle erwähnten Parameter am Ende der Periode mit 4 g RNS-Zulage den höchsten Wert, um dann entsprechend den Plasmaspiegeln und der RNS-Zulage Stufe für Stufe mehr oder weniger deutlich abzufallen. Für den 4 g-RNS-Abschnitt wurde das Ergebnis vom 11. Versuchstag als repräsentativer Meßwert eingesetzt. Dies entspricht auch in etwa dem Mittel aus den beiden anderen Werten dieses Belastungszeitraumes.

4) Kreatinin und Harnstoff-N

a) Die Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentrationen im Urin zeigt TABELLE 14

Da die Kreatininausscheidung einer gesunden Normalperson pro 24 h bei gleichbleibender körperlicher Belastung an allen Tagen konstant ist, erlaubt eine Kontrolle der Werte in TABELLE 14 und in ABBILDUNG K (Mittelwert von 6 Versuchspersonen) die Ergebnisse vom 10. und 11., vom 12. und 13., und vom 18. und 19. Versuchstag durch Mittelung zu korrigieren, da möglicherweise an diesen Tagen kleine Sammelfehler bei den Urinvolumina aufgetreten sind. Die von uns errechneten Werte sind zwar in der TABELLE 15 belassen, aber darunter stehen in Klammern die durch Mittelung korrigierten Werte. In der ABBILDUNG K sind die gemittelten Werte als solche eingetragen und mit einer Fußnote gekennzeichnet.

b) Bei den Ausscheidungsmengen von Kreatinin und Harnstoff-N

im 24-Stunden-Harn läßt sich kein Zusammenhang mit der Höhe der Purinbelastung erkennen (vgl. ABBILDUNG K und TABELLE 15).

c) Kreatininclearence $\left(\frac{U_{Kr}}{P_{Kr}} \times HZV = {}^{C}Kr\left[ml/min\right]\right)$

Als glomeruläre Filtrationsraten (GFR = ${}^{C}Kr$) unserer 7 Versuchspersonen haben wir folgende Werte ermittelt (jeweils Mittelwert

aus 13 Einzelergebnissen von den 13 Blutentnahmetagen):

Versuchsperson Nr.	1 ♀	2 ♀	3 ♂	4 ♂	5 ♂	6 ♂	$\bar{x}$ (1 - 6)	7 ♂
^{C}Kr (= GFR [ml/min])	115,7	90,0	104,9	85,9	96,7	99,3	98,7	96,6

TABELLE 15 a: Kreatininclearence (^{C}Kr = GFR)
[in ml/min/1,73 m^2]

Die Werte liegen damit im Normbereich, der für Männer 120 ± 25 ml und für Frauen 110 ± 25 ml beträgt.

D. Diskussion:

I. Vorbemerkung

In Anlehnung an ZÖLLNER [42] 1960 sei daran erinnert, daß die Harnsäure im Plasma vorwiegend als Urat vorliegt. Die Ergebnisse der Bestimmung werden aber als Harnsäure berechnet. Die korrekte Bezeichnung dieser Ergebnisse "Plasmaurat (als Harnsäure)" wäre aber viel zu lang für den praktischen Gebrauch und deshalb wird auch hier die eigentlich nicht ganz zutreffende Abkürzung "Harnsäure" verwendet.

Weiterhin ist für die folgenden Betrachtungen wesentlich, daß die mit der Uricasemethode bestimmten Plasmaharnsäurewerte im allgemeinen um 1 bis 2 mg % höher liegen als bei der Folinmethode (Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff).

Während alle anderen zitierten Autoren mit der enzymatischen Methode nach PRAETORIUS und POULSEN [29] 1953 ihre Harnsäurespiegel ermittelten, haben wir ebenso wie ZÖLLNER und alle Gruppen aus seinem Arbeitskreis [5, 12, 13, 16, 19, 22, 44] die Modifikation nach ZÖLLNER [39] 1963 der obigen Methode angewendet.

Zur Frage der Löslichkeit der Urate in den Körperflüssigkeiten,

wobei beim pH des Blutes die Harnsäure als Monourat vorliegt, ist folgendes zu erwähnen:

Aus dem Löslichkeitsprodukt des Natriumurats berechneten PETERS und VAN SLYKE [27] 1946 die Löslichkeit der Plasmaharnsäure zu 6,4 mg %. Oberhalb dieser Grenze ist eine Harnsäurelösung im Plasma übersättigt und es besteht die Gefahr einer Ausfällung. Es ist sicher kein Zufall, daß die von PETERS berechnete Zahl mit der oberen Grenze des Normalbereiches zusammenfällt und daß viele Autoren oberhalb des Wertes von 6,5 mg % eine Hyperurikämie und bei entsprechender Anamnese eine Gicht diagnostizieren (z. B. GUTMANN und YÜ [14] 1957).

Im Harn liegt die Harnsäure in wesentlich höheren Konzentrationen vor (20 bis über 100 mg %), wobei wir das Problem der Löslichkeit und Ausfällung später (Kapitel D VIII, 2) genauer erörtern werden.

In der vorliegenden Arbeit wird der Effekt einer dosierten Purinmenge in Perioden mit unterschiedlich hoher Purinbelastung untersucht. Um unabhängig von der Nahrung den Einfluß eines Harnsäure-Vorläufers (hier RNS) auf die Plasmaharnsäurespiegel und die Harnsäuretagesausscheidung überprüfen zu können, muß die Ernährung in der Beobachtungszeit aus einer purinarmen oder gar purinfreien Kost bestehen. Um den Versuchspersonen die Belastung einer mehrwöchigen Formeldiät zu ersparen, wurde eine purinarme Standarddiät (durchschnittlich 24,1 mg Purin pro Tag für jeden Versuchsteilnehmer) gewählt. Wir haben überprüft, ob man mit dieser Methode genaue Ergebnisse erzielen kann.

Ferner wurde unser Augenmerk darauf gerichtet, ob im Urin von Versuchspersonen unter Standarddiät Ionenverhältnisse herrschen, welche die Löslichkeit der Harnsäure im Urin beeinträchtigen.

Wir kommen zu dem Ergebnis (die ausführliche Behandlung dieses Punktes erfolgt, wie bereits erwähnt, im Kapitel D VIII, 2), daß eine solche Beeinflussung nicht stattfindet. Bei einer Formeldiät jedoch sind diese Einflüsse sicher vorhanden (HAUBERGER [16] in Druck).

II. Vergleich der Plasmaharnsäurespiegel unserer Versuchspersonen in der RNS-freien Zeit mit einem Normalkollektiv

Material:	Werte unserer Arbeitsgruppe	Werte ZÖLLNER [39] 1963
Anzahl Geschlecht	4 Männer) 2 Frauen) München	265 Männer) 119 Frauen) Südbayern
Alter	19 bis 30 Jahre	22 bis 59 Jahre
Harnsäure-Plasma-Spiegel (Mittelwert)	♂ $\bar{x}$ = 4,68 mg % ♀ $\bar{x}$ = 3,68 mg %	♂ 4,86 mg % ♀ 4,05 mg %
Standard-abweichung	s = ± 1,52 mg % (n = 6)	♂ s = ± 1,32 mg % ♀ s = ± 1,29 mg %

ÜBERSICHT VII

Legt man $x \pm 2\,s$ als Grenzen des Normalbereichs fest, so ergibt sich für Männer ein Normalbereich von

2,22 mg % - 7,50 mg %
und für Frauen 1,47 mg % - 6,63 mg %

Die von uns ermittelten Werte liegen mit

♂ 4,10 - 5,75 (4 Personen)
und ♀ 3,35 - 4,00 (2 Personen)

eindeutig im Bereich der Normalwerte. Die Werte eines Hyperurikämikers, der als siebte Person am Versuch beteiligt war, sind hier nicht berücksichtigt. Zum Vergleich seien aber noch die durchschnittlichen Harnsäureplasmaspiegel im Normalkollektiv

verschiedener anderer Autoren herangezogen, wobei zum Teil genaue Angaben über die Zahl der Versuchspersonen fehlen. Die Harnsäurespiegel (außer den Werten von ZÖLLNER [39] 1963, BONNER [5] 1962 und unseren eigenen Ergebnissen) wurden nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN [29] 1953 bestimmt.

	n	Männer	Mittelwert ($\bar{x}$)	n	Frauen	Mittelwert ($\bar{x}$)
BONNER [5] (1962)	4	3,7 - 5,4	4,65			
GRÖBNER [13] (1970)	5	3,5 - 4,5	3,86			
HAUGE und HARVALD [17] (1955)	?		5,1	?		4,0
NUGENT [25] (1959)	5	4,3 - 6,0	4,88			
SANDBERG, CARTWRIGHT und WINTROBE [30] (1956)	?	4,5 - 8,3	6,0	?	3,4 - 6,0	4,7
SEEGMILLER [32] (1961)	7	4,2 - 5,5	4,8			
SEEGMILLER [31] (1962)	6	4,1 - 5,1	4,61			
SMYTH [34] (1957)	?	4,1 - 6,6	5,6	?	3,4 - 6,1	4,5
WASLIEN [37] (1968)	5	3,9 - 5,5	4,86			
ZÖLLNER [39] (1963)	265	2,3 - 7,3	4,86	119	1,85 - 7,0	4,05
eigene Ergebnisse	5	4,1 - 5,75	5,01	2	3,35 - 4,0	3,68

TABELLE 16: Vergleich der Mittelwerte und des Streubereichs der Harnsäureplasmaspiegel von Normalpersonen verschiedener Autoren

Aus dieser Übersicht erkennt man, daß unsere Plasmawerte eine ausreichend gute Übereinstimmung mit den Messungen anderer Untersuchungsgruppen ergeben.
Manche Autoren geben an, daß der Harnsäurespiegel mit dem Alter zunimmt, ZÖLLNER [39] 1963 konnte jedoch keine signifikante Änderung feststellen. Auch in seinen Untersuchungen über eine eventuelle Beziehung zwischen Harnsäurespiegel und Körpergewicht fanden sich nur bei ausgesprochenem Übergewicht (ab 100 kg) etwas höhere Werte. Durch diese Faktoren kann keine Verfälschung unserer Ergebnisse zustandegekommen sein, weil die Körpergewichte der sieben Versuchspersonen mit 52,5 bis 79,0 kg ($\bar{x}$ = 65,6 kg) im Normalbereich liegen.

III. Vergleich unserer Ergebnisse der Harnsäurespiegel im Plasma (bei purinarmer Kost und bei 4 g-RNS-Belastung) mit den Werten anderer Autoren

	Plasmaharnsäurespiegel ohne Nukleinsäurebelastung	Plasmaharnsäurespiegel unter 4 g RNS	Basis Diät
BONNER [5] (1962)	4,65	7,50	St.D
GRÖBNER [13] (1970)	3,86	6,98	St.D
NUGENT [25] (1959)	4,88	7,40	St.D
NUGENT [23] (1965)	4,50	7,80	
SEEGMILLER [32] (1962)	4,61	8,19	St.D
WASLIEN [37] (1968)	4,86	7,68	F.D
Mittelwerte $\bar{x}$ (1 - 6)	4,56	7,59	
eigene Ergebnisse	4,34	7,44	St.D

TABELLE 17: Vergleich der Mittelwerte der Plasmaharnsäurespiegel von verschiedenen Arbeitsgruppen mit je 4 bis 7, meist männlichen Personen ohne RNS-Zulage und bei 4 g RNS-Zulage.
St.D = Standard-Diät, F.D = Formel-Diät

Auch andere Versuchsgruppen haben also bei Ausgangswerten der Plasmaharnsäure, die unseren Ergebnissen entsprechen, nach einer Belastung mit 4 g RNS eine 70 bis 80 %ige Steigerung gemessen, die eindeutig zu Werten im Bereich der Hyperurikämie führt.

IV. Regression und Korrelation zwischen RNS-Belastung und dem Anstieg der Plasmaharnsäurespiegel

Unter 4 g Purinbelastung ist am ersten Messungstag (9. Versuchstag) die stärkste relative Zunahme der Plasmakonzentration eingetreten. Auch die nächsten beiden Kontrollwerte weisen noch einen ausgeprägten Anstieg auf, der jedoch nicht mehr so steil ist. Dies läßt sich dadurch verständlich machen, daß es zunächst so lange zu einem Anstieg der Harnsäurespiegel kommt, bis die dadurch bedingte Erhöhung der Harnsäureclearence zu einer so starken Harnsäuremehrausscheidung führt, daß sich das Gleichgewicht zwischen Zufuhr, Harnsäurespiegel im Plasma und Ausfuhr auf einem höheren Niveau wieder einpendelt.

Bei stufenweiser Erniedrigung der Purinzufuhr zeigt sich, daß in jeder Periode der erste Kontrollwert den stärksten Abfall gegenüber dem vorhergehenden Meßergebnis aufweist. Auch hier dürfte die (entsprechend umgekehrte) Erklärung von vorher zutreffen, daß nämlich der Abfall der Plasmaharnsäure so lange mit einem Rückgang der Harnsäureclearence beantwortet wird, bis sich Zufuhr, Spiegel und Ausscheidung auf einem niedrigeren Niveau wieder einpendeln. Naturgemäß erscheinen diese Reaktionen bei der geringen Veränderung von 1 g auf 1/2 g RNS-Zufuhr am wenigsten ausgeprägt.

Regressionsberechnungen ergaben, daß eine enge Beziehung zwischen der Höhe der RNS-Zulage und dem Harnsäurespiegelanstieg

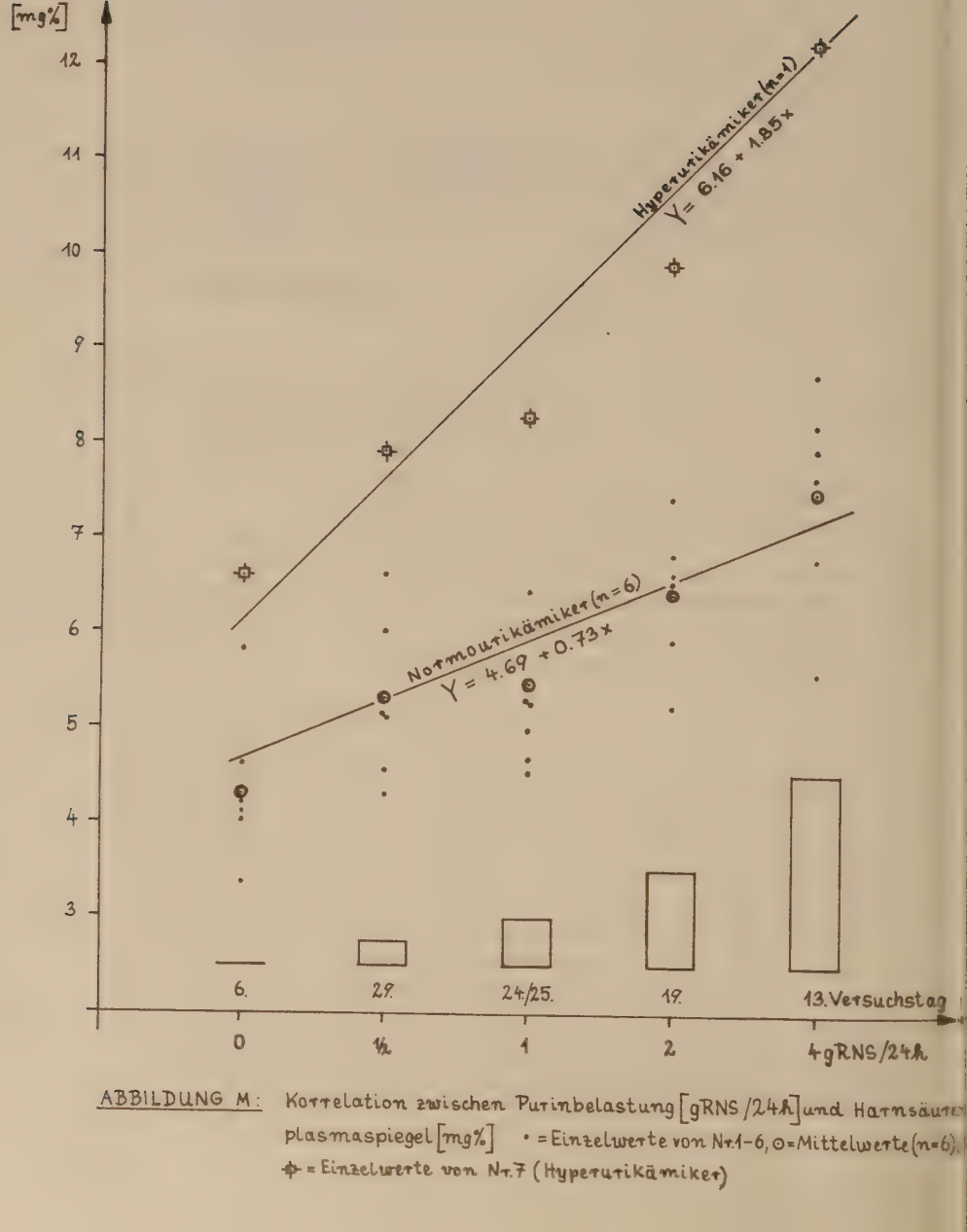


ABBILDUNG M: Korrelation zwischen Purinbelastung [gRNS/24h] und Harnsäure-plasmaspiegel [mg%] • = Einzelwerte von Nr. 1–6, ⊙ = Mittelwerte (n=6), ⊕ = Einzelwerte von Nr. 7 (Hyperurikämiker)

ÜBERSICHT VIII: Berechnung von Regression und Korrelation zwischen der Höhe der RNS-Belastung (g/24h) und der Harnsäurekonzentration im Plasma (mg%) aus den Mittelwerten der Versuchspersonen Nr.1-6

	Versuchstag	RNS-Zufuhr in g/24h (x)	Mittelwert der Plasmaharnsäure y (mg%)	$x \cdot y$	x^2	y^2
	7.	-	4.34	-	-	18.84
	30.	0.5	5.28	2.64	0.25	27.56
	25.	1.0	5.43	5.43	1.0	29.49
	16.	2.0	6.46	12.92	4.0	41.73
	14.	4.0	7.44	29.76	16.0	55.35
$S(x,y,...)$		7.5	28.95	50.75	21.25	172.97
$\bar{x},\bar{y},...$		1.5	5.79	10.15	4.25	34.59

1. Berechnung der Regressionsgeraden

(I) $Y = \bar{y} + b_{yx}(x - \bar{x}) = a_{yx} + b_{yx} \cdot x$ dabei ist $b_{yx} = S_{xy} : S_x$ und $S_{xy} = S_{(xy)} - \left[S_{(x)} \cdot S_{(y)}\right] : n =$

$S_{xy} = 50.75 - \left[7.5 \cdot 28.95\right] : 5 =$

$S_{xy} = \underline{7.32}$

sowie $S_x = S_{(x^2)} - \left[S_{(x)}\right]^2 : n =$

$S_x = 21.25 - 7.5^2 : 5 = \underline{10}$

$b_{yx} = S_{xy} : S_x = 7.32 : 10 = \underline{\underline{0.73}}$

Eingesetzt in Gleichung (I) ergibt sich:

$Y = 5.79 + 0.73(x - 1.5) = a_{yx} + 0.73\,x$ Wenn $x = 0$, dann $Y = a_{yx} = 4.69$

Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet demnach:

$$Y = 4.69 + 0.73x$$

2. Berechnung des Korrelationskoeffizienten r

$r^2 = \frac{[S_{xy}]^2}{S_x \cdot S_y}$ Die Werte für S_{xy} (7.32) und S_x (10) entnehmen wir aus der Berechnung der Regressionsgeraden

$S_y = S_{(y^2)} - [S_{(y)}]^2 : n = 172.97 - 167.62 = \underline{5.35}$

$r^2 = \frac{53.58}{53.50} \approx \underline{\underline{1}}$ ($r^2 = 0$: keine Korrelation, $r^2 = 1$: totale Abhängigkeit)

Übersicht IX: Signifikanz von Regression und Korrelation

Um zu überprüfen, ob der Korrelationskoeffizient r (und damit auch gleichzeitig der Regressionskoeffizient b_{yx}) signifikant von Null verschieden ist, benötigt man den Prüfquotienten t.

$t = \frac{r}{S_r}$ $r^2 = 1$ (aus Übersicht VIII) $r = \underline{1}$

n = Zahl der RNS-Belastungsstufen = 5 (incl. RNS-freie Periode)

$S_r = \sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{0}{3}} = \underline{0}$ $t = \frac{r}{S_r} = \frac{1}{0} = \underline{\underline{\infty}}$

Der ermittelte Prüfquotient wird in den Studenttafeln (für $n \leq 200$) nachgeschlagen ([10], 1969). Für $t = \infty$ und $\nu = 3$ ($= n-2$) ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von Null ($p = 0$) dafür, daß der Korrelationskoeffizient r (bzw. auch der Regressionskoeffizient) signifikant von Null verschieden ist, d.h., daß die Korrelation statistisch gesichert ist.

im Plasma besteht. Pro 1 g RNS-Belastung ergibt sich (aus der Regressionsgeraden Y = 4,69 + 0,73 x) eine Erhöhung des Ausgangsspiegels um 0,73 mg % (ABBILDUNG M und ÜBERSICHT VIII). Diese Regressionsgleichung stimmt gut mit der Berechnung anderer Versuchsgruppen überein, was aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist; dabei liegen die unter Formeldiät ermittelten Ausgangswerte der Regression etwas niedriger als unter Standarddiät.

	Normourikämiker	
Arbeitsgruppe	Basis-Diät	Regression
WASLIEN 1968 [37]	F.D	Y = 4,84 + 0,65 x (g RNS/VP)
CALLOWAY 1969 [37a]	St.D	Y = 5,3 + 0,7 x (g RNS/VP)
GRIEBSCH 1970 [12a]	F.D	Y = 3,25 + 0,9 x (g RNS/70 kgKG)
eigenes Ergebnis	St.D	Y = 4,69 + 0,73 x (g RNS/VP)
	Hyperurikämiker	
Arbeitsgruppe		Regression
GRIEBSCH 1970 [12a]	F.D	Y = 4,4 + 1,46 x (g RNS/70 kgKG)
eigenes Ergebnis	St.D	Y = 6,16 + 1,85 x (g RNS/VP)

TABELLE 17 a: Regression zwischen RNS-Zulage und Harnsäureplasmaspiegel (verschiedene Autoren)
Y = Höhe der zu erwartenden Harnsäureplasmaspiegel (abhängige Größe)
x = Höhe der RNS-Belastung in g/VP und Tag (unabhängige Größe)

Der Hyperurikämiker zeigt nicht nur einen stark erhöhten Ausgangsspiegel, sondern auch eine erhöhte Steigerungsrate (auch prozentual!) von 1,85 mg % pro 1 g RNS-Zulage. Eine Erklärung ergibt sich ohne weiteres aus dem definitionsgemäß erhöhten

Ausgangsspiegel und der bei Hyperurikämikern gegenüber Gesunden signifikant erniedrigten Harnsäureclearence. Die Harnsäureclearence liegt bei Hyperurikämikern bzw. Gichtkranken mit 5,3 ml/min (ZÖLLNER et al 1970 [44]) um ein Drittel niedriger als bei Normalpersonen (8,0 ml/min).
Die Korrelationsberechnungen zeigen eine totale Abhängigkeit der Plasmaspiegel von der RNS-Zufuhr; der Korrelationskoeffizient r beträgt 1,0, wobei $r^2 = 1$ totale und $r^2 = 0$ fehlende Abhängigkeit bedeutet. Bei Berechnung des Prüfquotienten ($t = \infty$) ist die Regression (ÜBERSICHT VIII und IX) statistisch signifikant ($p = 0$).

Die von uns für Normalpersonen erarbeiteten Regressionen zwischen RNS-Belastung und Plasmaharnsäureanstieg erlauben unter Umständen eine Voraussage, zu welchen Harnsäurespiegeln es bei bestimmter Kost kommt, wenn der RNS-Gehalt in diesen Nahrungsmitteln bekannt ist (wobei die oben [verschiedene Herkunft der RNS] gemachten Einschränkungen gelten). Um sicher unter der Normgrenze von 6,5 mg % zu bleiben, darf eine Gesamtmenge von 2,5 g RNS (entsprechend 285,6 mg Purin-N oder 686,4 mg Harnsäure, [vgl. Berechnungen Kapitel D VI,2 bδ]) pro Tag nicht überschritten werden. In welchen Nahrungsmitteln diese Menge beispielsweise enthalten ist, geht aus folgender Übersicht hervor:

Nahrungsmittel	Menge, in der 2,5 g RNS enthalten sind (errechnet nach [10], S. 506 ff., vgl. auch ZÖLLNER 1960 [40]
Kälberbries (Thymus)	70 g
Sardinen in Büchsen	115 g
Miesmuscheln	180 g
Kalbsleber oder Hering	225 g
Büchsenlachs, Gänsefleisch, Rinderniere, Forelle	280 g
Entenfleisch, Brathuhn, Kalbsschlegel, Rindslende, gekochter Schweineschinken	400 - 500 g

ÜBERSICHT X: Gehalt verschiedener Nahrungsmittel an Harnsäurevorläufern

V. Diskussion der Ergebnisse der Harnsäurekonzentrationen im Urin und der Urinvolumina

Die Harnsäurekonzentration im Urin steigt unter 4 g RNS-Belastung deutlich an. Während der übrigen Stufen mit fallenden Dosen der Purinzufuhr fällt kein gesetzmäßiges Verhalten auf. Bei den Urinvolumina ist eine auffallende Steigerung in der 4 g und 2 g-Phase zu beobachten, die jedoch nicht in Zusammenhang mit der Purinzufuhr steht. Die Steigerung ist dadurch zu erklären, daß die Versuchsteilnehmer am Ende der zweiten Woche die Eintönigkeit der Diät dadurch zu unterbrechen versuchten, daß sie ihre Flüssigkeitszufuhr (in Form von Mineralwasser, welches in beliebigen Mengen erlaubt war) steigerten. Dies hatte den Vorteil, daß durch die hohen Urinvolumina Fehler infolge unzureichender Blasenentleerung prozentual geringer gehalten werden konnten.

Beide Parameter (Harnsäurekonzentration im Urin und Urinvolumen) sind einzeln sehr stark variabel. So schwankt z. B. die durchschnittliche Harnsäurekonzentration im Urin ($\bar{x}$ bei n = 6) pro Tag zwischen 51,6 und 118,0 mg % (Einzelwerte 13,8 bis 202,8 mg %) und das durchschnittliche Harnvolumen pro Tag zwischen 685 und 1.537 ml (Einzelwerte 300 bis 3.720 ml). Betrachtet man einen dieser beiden Faktoren ohne Berücksichtigung des anderen, so ist kein Zusammenhang mit der RNS-Zufuhr zu finden. Demgegenüber schwankt das Produkt aus Harnsäurekonzentration im Urin und Urinvolumen, also die renale Harnsäureausscheidung, bei jeder RNS-Belastungsstufe in engen Grenzen um einen Mittelwert.

Entsprechendes berichtet BONNER (1962 [5]) über die Harnsäurekonzentration im Sputum, Sputumvolumen und Harnsäuremenge im Sputum von Versuchspersonen unter ähnlichen Ernährungsbedingungen wie in unserer Studie.

VI. Vergleich unserer Harnsäureausscheidungswerte (mg/24 h) mit der Literatur unter Berücksichtigung der von uns durchgeführten Poolberechnungen

1) Vorbemerkung

Zunächst müssen einige wesentliche Begriffe eingeführt und erklärt werden:

a) Harnsäurepool

Der Harnsäurepool (oder besser Mindestharnsäurepool) gibt die Mindestmenge an Harnsäure (in mg) an, die sich im Körper befindet. Er errechnet sich aus dem Produkt aus Harnsäureraum (ZÖLLNER [42] 1960) und der Plasmaharnsäurekonzentration in mg/l. Der durchschnittliche Harnsäurepool unserer Versuchspersonen am letzten Tag der RNS-freien Stufe war demnach:

	Harnsäureraum		Plasmakonzentration der Harnsäure $\bar{x}$		
Mindestpool =	Faktor	Gewicht			
	0,254	x 65,4	x	43,4	= 723,04
	[-]	[kg]		[mg/l]	[mg]

b) Poolerhöhung

Eine hochdosierte exogene Zufuhr von Harnsäurevorläufern bringt eine Erhöhung des Harnsäureplasmaspiegels mit sich und damit eine Poolerhöhung. Der überwiegende Teil der zugeführten Harnsäure wird jedoch renal und ein kleinerer Anteil enteral ausgeschieden. Es besteht also ein Gleichgewicht zwischen Harnsäurezufuhr auf der einen Seite und Poolerhöhung und Harnsäureausscheidung (renal und enteral) auf der anderen Seite.
Die Einführung dieser Größen ist wichtig für die im nachfolgenden Kapitel unter b) angeführten Berechnungen.

2) Diskussion der Harnsäureausscheidungswerte

a) Ergebnisse bei purinarmer Diät ohne RNS-Zulage

NUGENT und TYLER [25] haben 1959 bei 5 Versuchspersonen (Diätform: "Low-purine foods", Plasmaspiegel 4,88 mg %) eine durchschnittliche Tagesausscheidung der Harnsäure (^{H}Hsr) von 487,2 mg gefunden. ZÖLLNER [40] 1960 gibt bei Normalpersonen unter purinfreier Kost die renale 24-Stunden-Ausscheidung der Harnsäure mit 300 bis 600 mg an.

SEEGMILLER et al [32] 1961 fanden bei 22 männlichen Patienten (23 bis 65 Jahre) unter purinfreier Diät (2.600 kcal., Standarddiät mit 70 g Protein, 350 g Kohlenhydraten, 100 g Fett) im Durchschnitt 433 mg renaler Harnsäureausscheidung pro Tag bei Plasmaspiegeln von durchschnittlich 4,80 mg %.

Er schloß unter Anwendung dieser Werte (von 22 Versuchspersonen) auf die ganze Bevölkerung, daß weniger als 3 % der Bevölkerung über 600 mg pro Tag ausscheiden. 600 mg bezeichnete er als oberste Grenze des Normalen. Bei einer späteren Studie (SEEGMILLER [31] 1962) fand er eine durchschnittliche Harnsäuretagesausscheidung von 469 mg bei Plasmaspiegeln von 4,57 mg %. Die von ihm angegebenen Harnsäureplasmaspiegel der Normalpersonen (unter purinfreier Diät) sind mit 4,80 bzw. 4,57 mg % durchaus mit unseren Ergebnissen in Einklang.

Nachstehend sind die aufgeführten Ergebnisse der verschiedenen Versuchsgruppen in einer Tabelle zusammengefaßt:

Diätform	Arbeitsgruppe	Zahl der Versuchspersonen	$^{H}_{Hsr}$ ($\bar{x}$) [mg/24 h]	$^{P}_{Hsr}$ ($\bar{x}$) [mg %]
"Low-purine foods"	NUGENT 1959 [25]	5	487,2	4,88
purinarme Standarddiät	SEEGMILLER 1961 [32]	7	433,0	4,80
purinarme Standarddiät	SEEGMILLER 1962 [31]	6	469,0	4,61
Formeldiät	WASLIEN 1968 [37]	5	373,4	4,86
purinarme Standarddiät	GRÖBNER 1970 [13]	5	362,0	3,86
	Mittelwert (n = 5)		424,9	4,60
purinarme Standarddiät	eigene Ergebnisse	7	593,1	4,34

TABELLE 18: Harnsäureausscheidung unter purinarmer Diät ohne RNS-Zulage (endogene Uratquote)

Die von uns gefundenen Ausscheidungsmengen der Harnsäure ($^{H}_{Hsr}$) im RNS-freien Abschnitt sind durchaus in der Größenordnung der von anderen Autoren ermittelten Ergebnisse. Sie liegen jedoch im oberen Bereich der Norm.

b) Harnsäuretagesausscheidung unter RNS-Belastung in verschiedenen Dosen (4 g, 2 g, 1 g, 1/2 g)

α) Vorbemerkung

Die von uns gefundenen Mengen der Harnsäureausscheidung pro 24 Stunden wurden, wie bereits im Kapitel C III, 2 erwähnt, durch Multiplikation des Tagesurinvolumens mit der Harnsäurekonzentration in diesem Urin ermittelt. Eine Umrechnung auf die Harnsäureausscheidung pro Minute erhält man einfach durch Division mit 1.440 (24 h x 60 min). Verschiedene Autoren ermitteln nun

die Harnsäuretagesausscheidung durch Messung der Urinmenge, z. B. von 8.00 bis 11.00 Uhr morgens, und Multiplikation mit der gefundenen Konzentration und dem Faktor 8 (3-Stunden-Volumen von 8.00 bis 11.00 Uhr x 8 = 24-Stunden-Volumen). Dies ist aber unzulässig, da die Harnsäureausscheidung am Morgen (und dadurch auch die Harnsäureclearence, vgl. ZÖLLNER 1960 [42]) höher als im Tagesdurchschnitt ist und durch diese Berechnung zu hohe Werte ermittelt werden. Man muß also unbedingt den 24-Stunden-Harn sammeln (wie es bei unserem Versuch auch durchgeführt wurde), um zu korrekten Ergebnissen zu kommen. Dieser Umstand wird im Kapitel IX noch genauer besprochen.

ß) Historische Purinbelastungsversuche

Der intermediäre Stoffwechsel der Harnsäure, die Frage des endogenen Abbaus oder vielleicht auch Aufbaus wurde bereits vor der Jahrhundertwende intensiv erforscht. Die renale und enterale Harnsäureausscheidung und die endogene (Harnsäureausscheidung bei purinarmer Kost) und exogene (Harnsäuremehrausscheidung bei purinhaltiger Nahrung) Harnsäurequote waren damals schon Gegenstand vieler Untersuchungen. Da wenig detailliertes Zahlenmaterial über diese Versuche vorhanden ist, wollen wir uns mit einer kurzen Übersicht begnügen, welche die wichtigsten historischen Purinbelastungen erfaßt. Die Ergebnisse der Harnsäuremehrausscheidung durch Purinbelastung (exogene Harnsäure) wurden auf den errechneten Harnsäuregehalt der Purinträger bezogen. Die ersten Purinbelastungen wurden oral, später auch subcutan und intravenös durchgeführt. Zum Vergleich wurden auch die Ergebnisse von NUGENT (1959 [25]) und unsere eigenen Werte als exogene Harnsäure in Prozenten der zugeführten Harnsäure berechnet:

Jahr	Arbeitsgruppe	Verabreichungsform	Art der Zulage	Anteil der Mehrausscheidung an der mit Harnsäurevorläufern zugeführten Harnsäure
1895	WEINTRAUD (a)	oral	Kernreiche Organe (z.B. Thymus, Pancreas)	Erheblich weniger als der errechnete Hsr.-gehalt der zugeführten Kost
1896	UMBER (b)			
1898	MINKOWSKI (c)	oral	3 g Hypoxanthin/Tag	49 %
1900 - 1906	BURIAN und SCHUR (d)	oral	1,6 g Hypoxanthin/Tag	46 %
1909	FRANK und SCHITTENHELM (e)	oral	Thymusnukleinsäure	5, 10, 41 % (3 Personen)
1913	DOHRN (f)	oral	Thymusnukleinsäure	11 %
1921	ROTHER (g)	oral	Hefenukleinsäure	12 bzw. 30 %
1959	NUGENT (h)	oral	4 g RNS [Ausscheid. 877mg gegen 487 ohne RNS]	$\left[\frac{390}{1100}\right]$ 35 %
1969	eigene Ergebnisse	oral	4 g RNS (≙ 1098 mg Hsr) [Aussch. 936 mg gegen 593 ohne RNS]	$\left[\frac{343}{1098}\right]$ 31 %
1909	WIECHOWSKI (i)	subcutane Injektion	990 mg Harnsäure	82 %
1909	WIECHOWSKI (k)	subcutane Injektion	440 mg Harnsäure	61 %
1910	UMBER (l)	intraven. Injektion	Harnsäure	80 bzw. 85 %
1910	UMBER und NETZLAFF (m)	intraven. Injektion	500 mg Hsr mit 1 g Piperazin in 30 ml Wasser	mehr als 100 % (Piperazin!)

TABELLE 18 a: Fortsetzung nächste Seite

Jahr	Arbeitsgruppe	Verabreichungsform	Art der Zulage	Anteil der Mehrausscheidung an der mit Harnsäurevorläufern zugeführten Harnsäure
1924	FOLIN, BERG- (n) LUND, DERICK	intraven. Injektion	1,3 - 2 g Lithiumurat	53 - 91 % (5 Personen) 28 % (1 Person)
1926	GUDZENT (o)	intraven. Injektion	1 g Mononatrium	100 bzw. 80,6 % (2 Personen)
1951	BUZARD, (p) TALBOTT	intraven. Injektion	mit N^{15} markierte Harnsäure	68 bzw. 76 %
1952	BROWN et al (q)	intraven. Injektion	mit N^{15} markierte Harnsäure	95 %

TABELLE 18 a: Historische Purinbelastungsversuche.
Die Autoren a - q sind zitiert nach LÖFFLER und KOLLER 1955 [19a].

γ) Diskussion

Da nur wehr wenige Arbeitsgruppen bisher ähnliche RNS-Belastungen gewählt haben, wie sie in unserem Versuch vorkommen, und dabei nicht immer dieselbe Diätform verwendet wurde, können wir nur in begrenztem Umfang Vergleiche anstellen. Die besten Vergleichsmöglichkeiten ergeben sich für die Periode mit 4 g RNS-Zulage, da bereits mehrere andere Arbeitsgruppen eine 4 g-RNS-Belastung gewählt haben.

Diätform	Arbeitsgruppe	Zahl der Versuchspersonen	$^{H}_{Hsr}$ ($\bar{x}$) [mg/24 h]	$^{P}_{Hsr}$ ($\bar{x}$) [mg %]
"Low-purine foods"	NUGENT 1959 [25]	5	876,8	7,40
purinarme Standarddiät	SEEGMILLER 1962 [32]	6	987,9	8,19
Formeldiät	WASLIEN 1968 [37]	5	938,8	7,68
purinarme Standarddiät	GRÖBNER 1970 [13]	5	839,2	6,98
	Mittelwert (n = 4)		910,5	7,56
purinarme Standarddiät	eigene Ergebnisse	7	936,4	7,44

TABELLE 19: Harnsäureausscheidung unter 4 g RNS-Belastung (Ergebnisse verschiedener Autoren)

Neben gut vergleichbaren Plasmaspiegeln der Versuchsgruppen verschiedener Autoren ergibt sich eine gute Übereinstimmung der Tagesausscheidungsmengen der Harnsäure in der 4 g-Belastungsstufe.

Im 2 g-Abschnitt fanden wir eine durchschnittliche Tagesausscheidung von 750,2 mg bei einem Plasmaspiegel von durchschnittlich 6,46 mg %, während WASLIEN 1968 [37] 667,0 mg (bei einer Plasmakonzentration von 6,00 mg %) beobachtete. Für die Tage mit 1 g und 1/2 g RNS fanden wir keine vergleichbaren Ergebnisse, jedoch sind die von uns gefundenen Werte im Vergleich mit den vorherigen Belastungsstufen gut möglich.

Zusammenfassung der Ergebnisse der verschiedenen Belastungsperioden:

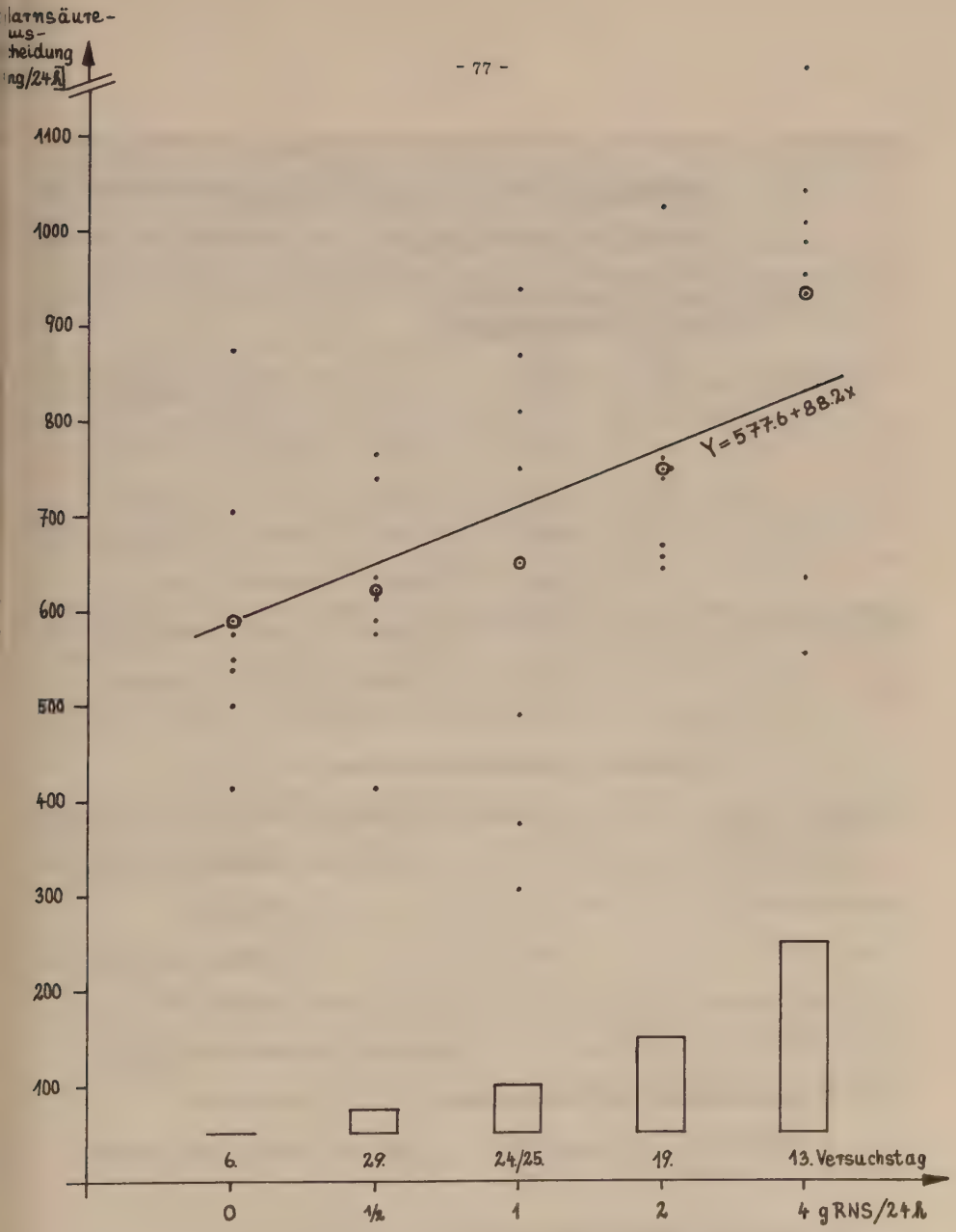


ABBILDUNG H: Korrelation zwischen der Höhe der RNS-Belastung [g/24h] und dem Ausmaß der Harnsäureausscheidung [mg/24h]

·=Einzelwerte, ⊙=Mittelwerte (n=7), Regressionsgerade: Y= 577.6 + 88.2x

ÜBERSICHT V: Berechnung von Regression und Korrelation zwischen der Höhe der RNS-Belastung (g/24 h) und der Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24 h) aus den Mittelwerten der Versuchspersonen Nr. 1–6

	Versuchstag	RNS-Zufuhr in g/24 h (x)	mittlere Harnsäureausscheidung (mg/24 h) (y)	x·y	x^2	y^2
	6.	–	593.1	–	–	351767.61
	29.	0.5	617.7	308.9	0.25	381628.09
	24/25	1.0	647.9	647.9	1.0	422370.01
	19.	2.0	750.2	1500.4	4.0	562800.04
	13.	4.0	936.4	3745.6	16.0	876844.96
$S(x_1 y_1 \ldots)$		7.5	3549.3	6205.8	21.25	2.5978 1031
$\bar{x}, \bar{y}_1 \ldots$		1.5	709.86	1241.16	4.25	519562.14

1. Berechnung der Regressionsgeraden

(I) $Y = \bar{y} + b_{yx}(x - \bar{x}) = a_{yx} + b_{yx} x$ dabei ist $b_{yx} = S_{xy} : S_x$ und $S_{xy} = S_{(xy)} - \left[S_{(x)} \cdot S_{(y)}\right] : n =$

$S_{xy} = 6205.8 - \left[7.5 \cdot 3549.3\right] : 5 =$

$S_{xy} = \underline{881.85}$

sowie $S_x = S_{(x^2)} - \left[S_{(x)}\right]^2 : n =$

$S_x = 21.25 - 7.5^2 : 5 = \underline{10}$

$b_{yx} = S_{xy} : S_x = 881.85 : 10 = \underline{88.19}$

Eingesetzt in Gleichung (I) ergibt sich:

$Y = 709.86 + 88.19(x - 1.5) = a_{yx} + 88.19 x$ Wenn $x = 0$, dann $Y = a_{yx} = 577.56$

Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet demnach:

$$Y = 577.56 + 88.19 x$$

2. Berechnung des Korrelationskoeffizienten r

$r^2 = \frac{[S_{xy}]^2}{S_x \cdot S_y}$ Die Werte für S_{xy} (881.85) und S_x (10) entnehmen wir aus der Berechnung der Regressionsgeraden

$S_y = S_{(y^2)} - [S_{(y)}]^2 : n = 2597811 - 2519080 = \underline{78731}$

$r^2 = \frac{777659}{787310} = \underline{\underline{0.9877}}$ ($r^2 = 0$: keine Korrelation, $r^2 = 1$: totale Abhängigkeit)

Übersicht VI: Signifikanz von Regression und Korrelation

Um zu überprüfen, ob der Korrelationskoeffizient r (und damit auch gleichzeitig der Regressionskoeffizient b_{yx}) signifikant von Null verschieden ist, benötigt man den den Prüfquotienten t.

$t = \frac{r}{S_r}$ $r^2 = 0.9877$ (aus Übersicht V) $\underline{r = 0.994}$

n = Zahl der RNS-Belastungsstufen = 5 (incl. RNS-freie Periode)

$S_r = \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}} = \sqrt{\frac{0.0123}{3}} = \underline{0.064}$ $t = \frac{r}{S_r} = \frac{0.994}{0.064} = \underline{\underline{15.53}}$

Der ermittelte Prüfquotient wird in den Studenttafeln (für $n \leqq 200$) nachgeschlagen ([10], 1969). Für $t = 15.53$ und $\nu = 3$ ($= n-2$) ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0.5 ‰ ($p < 0.0005$) dafür, daß der Korrelationskoeffizient r (bzw. auch der Regressionskoeffizient) signifikant von Null verschieden ist, d.h., daß die Korrelation statistisch gesichert ist.

RNS-Zulage bei purinarmer Basisdiät	4	2	1	1/2	0
Harnsäureausscheidung mg/24 h	936,4	750,2	649,9	619,7	593,1

TABELLE 20: Tägliche Harnsäureausscheidungsmengen ($\bar{x}$ bei n = 6) am Ende der einzelnen Versuchsabschnitte

c) Regression und Korrelation zwischen RNS-Belastung und Harnsäureausscheidung

α) Eigene Ergebnisse:

Die Regressionsberechnungen ergaben, daß zwischen der Höhe der RNS-Zulage und der renalen Harnsäureausscheidung eine enge Beziehung besteht. Pro 1 g RNS-Belastung ergibt sich (aus der Regressionsgeraden Y = 577,56 + 88,19 x) eine Erhöhung der täglichen Harnsäureausscheidung um 88 mg (ABBILDUNG H und ÜBERSICHT V). Die Korrelationsberechnungen zeigen eine starke Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der RNS-Zulage. Der Korrelationskoeffizient r = 0,994 (r^2 = 1 : totale Abhängigkeit, r^2 = 0 : keine Abhängigkeit). Bei Berechnung des Prüfquotienten (t = 15,53) erweist sich die Regression als statistisch signifikant (p 0,0005).

ß) Folgende Ergebnisse haben wir bei den bereits in Kapitel D IV erwähnten Autoren gefunden:

Normourikämiker	
Arbeitsgruppe	Regression
WASLIEN et al 1968 [37]	Y = 367 + 147 x (g RNS/VP)
WASLIEN, CALLOWAY et al 1969 [37]	Y = 345 + 152 x (g RNS/VP)
GRIEBSCH und ZÖLLNER 1970 [12 a]	Y = 377 + 113 x (g RNS/70 kg KG)
eigenes Ergebnis	Y = 577 + 88* x (g RNS/VP)
Hyperurikämiker	
Arbeitsgruppe	Regression
GRIEBSCH und ZÖLLNER 1970 [12 a]	Y = 286 + 120 x (g RNS/70 kg KG)
eigenes Ergebnis	Y = 591 + 89 x (g RNS/VP)

*) Da sich die täglichen Harnsäuremengen im Urin des Hyperurikämikers nicht von denen der anderen Versuchspersonen (VP) unterschieden, wurden die Werte bei der Regressionsberechnung der Normourikämiker mitverwendet.

TABELLE 20 a: Regression zwischen RNS-Zulage und Harnsäureausscheidung im Urin (verschiedene Autoren)

δ) Auch über andere purinhaltige Substanzen bzw. Harnsäurevorläufern liegen schon Untersuchungen vor.

Nachdem NUGENT 1959 [25] schon einmal kurz bei einer Versuchsperson mit DNS belastet hatte und hierfür keinen von der RNS abweichenden Wert fand (7,4 gegenüber 7,1 mg % unter 4 g RNS bzw. DNS) geht aus neueren Untersuchungen von GRIEBSCH und ZÖLLNER (1970 [12 a]) hervor, daß gleichgroße Mengen von DNS nur zu einem etwa halb so hohen Anstieg der Plasmawerte (0,9 mg % bei 1 g RNS gegenüber 0,4 mg % bei 1 g DNS) und der Harnsäureausscheidungsmengen (113 mg bei 1 g RNS gegenüber 68 mg bei 1 g DNS) führt:

	REGRESSIONEN (übernommen von GRIEBSCH 1970 [12 a])	
	Plasmakonzentration der Harnsäure	Harnsäuretagesausscheidung mg
RNS	Y = 3,25 + 0,9 x (g RNS/70 kgKG)	Y = 377 + 113 x (g RNS/70 kgKG)
DNS	Y = 3,06 + 0,4 x (g RNS/70 kgKG)	Y = 270 + 68 x (g RNS/70 kgKG)

TABELLE 20 b: Unterschiedliche Auswirkungen von RNS und DNS auf Plasmaspiegel und Ausscheidung der Harnsäure (Regressionen)

Es besteht also die Möglichkeit, daß Purine verschiedener Herkunft verschieden resorbiert werden und damit die Plasmakonzentration und die renale Ausscheidung der Harnsäure unterschiedlich beeinflussen.

Doris CALLOWAY (1969 [37 a]) aus dem Arbeitskreis von WASLIEN berichtet, daß sich für Belastungen mit Algen-RNS praktisch die gleichen Steigerungsraten wie für Hefe-RNS ergeben hätten, wobei allerdings die Originalwerte für Algen noch nicht verfügbar sind (in Druck!). Die nach ihren Angaben für Algen- und Hefe-RNS gleichermaßen gültige Regression nennt ein Steigerungsmaß von 152 mg Hsr/24 h je g zugeführter RNS (aus Algen oder

Hefen) und liegt damit in der Größenordnung der von uns gefundenen Werte.

Es wäre interessant, die Auswirkungen einer Belastung mit weiteren Hsr-vorläufern (etwa aus Bakterien oder reinen Purinbasen) weiter zu verfolgen. Dabei müßte man allerdings die Regressionen einheitlich auf mg-Purin-N pro kg KG umrechnen, um die Ergebnisse besser miteinander vergleichen zu können.

d) Rechnerische Überprüfung der Meßwerte

Wir haben noch andere Überlegungen bezüglich der Richtigkeit der von uns gefundenen renalen Harnsäuretagesausscheidungsmengen angestellt. Wir gingen dabei von dem Gedanken aus, ob diese Messungen rechnerisch übereinstimmen mit der Differenz aus Harnsäurezufuhr auf der einen Seite und Poolerhöhung einschließlich Normalwert der enteralen Uricolye auf der anderen Seite. Dabei haben wir zuerst die renalen Messungen als unbekannte Größe aus obiger Differenz überprüft und anschließend den als Normalwert der enteralen Ausscheidung bezeichneten und mit 5 bis 25 % der renalen Ausscheidung angenommenen Wert genau analysiert. Die Schwankung des letzteren hat auf die angeführte Gleichung einen absolut und prozentual geringeren Einfluß, da, wie schon erwähnt, enteral wesentlich weniger Harnsäure ausgeschieden wird als renal. Da aber der enterale Harnsäureanteil nicht als Harnsäure ausgeschieden wird, sondern wahrscheinlich der bakteriellen Uricolyse verfällt, ist die bisher verwendete Bezeichnung "enterale Harnsäureausscheidung" nicht ganz korrekt und wird durch "enterale Uricolyse" ersetzt.

Wir haben folgende Berechnungen angestellt:

Zunächst wird das Molekulargewicht der verwendeten RNS bestimmt. Es ergibt sich aus dem Aufbau der RNS aus Nukleotiden. Dies sind Moleküle, die aus je einer heterozyklischen Purin- bzw. Pyrimidinbase und einem Zucker (Ribose), der mit Phosphorsäure versetzt ist, bestehen. In der RNS kommen folgende 4 Nukleotide vor (ÜBERSICHT XII):

Nukleotid	Adenosin-monophosphat	Guanosin-monophosphat	Cytidin-monophosphat	Uridin-monophosphat
Kurzform	AMP	GMP	CMP	UMP
chemische Summenformel	$C_{10}H_{14}N_5O_7P$	$C_{10}H_{14}N_5O_8P$	$C_9H_{14}N_3O_8P$	$C_9H_{13}N_2O_9P$
darin enthaltene Purin- bzw. Pyrimidinbase	Adenin	Guanin	Cytosin	Uracil
Molekulargewicht des Nukleotides (g)	374	363	323	324
	Purine		Pyrimidine	
Anteil in unserer RNS lt. gaschromatographischer Analyse (vgl. Kap. B III, 4 a)	1 :	1 :	0,8 :	1
wahres (relatives) Molekulargewicht (g)	347 :	363 :	258,4 :	324
Gesamtmolekulargewicht des gedachten RNS-Moleküls (g)		1292,4		

Bei der Berechnung des Kolekulargewichts der RNS muß der Wasseranteil (pro Base ein Molekül Wasser, entsprechend einem Gewicht von 18 g) abgezogen werden.

Molekulargewicht von Wasser (g)	18 :	18 :	18 :	18
H_2O-Anteile in der RNS	1 :	1 :	0,8 :	1
Entsprechendes Molekulargewicht (g) = Gesamtabzug (g)	18 :	18 :	14,4 :	18
		68,4		

Bruttogewicht	1292,4 g
Wasseranteil	68,4 g
echtes Gewicht	1224,0 g

1 Mol RNS wiegt somit 1224 g.

Berechnung des Purinstickstoffanteils an einem RNS-Molekül (Molekulargewicht 1224 g).

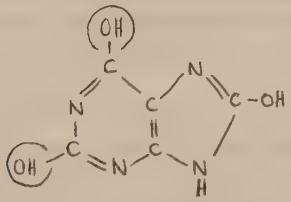
Die Purine AMP und GMP enthalten je 5 N-Atome.

Bei einem Anteil dieser Purine von 1 : 1 in der RNS sind also insgesamt 10 Stickstoffatome enthalten. Diese haben ein Molekulargewicht von 10 x 14 g = 140 g. Also sind pro RNS-Molekül von 1224 mg (g) jeweils 140 mg (g) Purin-N enthalten. 1000 mg RNS weisen deshalb einen Purin-N-Gehalt von $\frac{140 \times 1000 \text{ mg}}{1224}$ = 114,4 mg auf.

Beim Abbau der Purinbasen

Adenin und Guanin

zu Harnsäure



geht von 5 N jeweils 1 N verloren.

ÜBERSICHT XII: Molekulargewicht und Purin-N-Gehalt der RNS

Für den Hsr-N-Gehalt ergibt sich demnach bei einem Molekulargewicht der Harnsäure von 168 g und einem Gehalt von 4 Stickstoff-Atomen mit je 14 g pro Mol ein Anteil von 56 g. Wenn in 168 g Harnsäure 56 g Harnsäure-N enthalten sind und zwischen Purin-N und Hsr-N ein Verhältnis von 5 : 4 besteht, dann enthält 1 g Purin-N genau 0,8 g Hsr-N oder 2,4 g Harnsäure.

Wenn, wie oben errechnet, 1 g RNS einen Purin-N-Anteil von 114,4 mg enthält, entspricht dies 0,8 x 114,4 = 91,52 mg Harnsäure-N oder 0,8 x 114,4 x 3 = 274,56 mg Harnsäure.
Wir verweisen hier noch einmal (vgl. VI, 2 a) auf den Unterschied zwischen oraler Zufuhr von reiner Harnsäure und Harnsäurevorläufern wie Purine oder Nukleinsäure (GEREN [11] 1950).

Wenn in 1 g RNS 274,56 mg Harnsäure sind, dann finden sich in 4 g RNS 4 x 274,56, also 1098,24 mg.
Nun wissen wir also, daß unsere 7 Versuchsteilnehmer in der 4 g-Belastungsperiode 7 Tage lang je 1098,24 mg, also in dieser Stufe insgesamt pro Person 7687,5 mg Harnsäure in Form von RNS zu sich nahmen. Außerdem wurden durch die Diät folgende Harnsäuremengen zugeführt (vgl. TABELLE 4):
3 Personen nahmen täglich 32 mg und 4 Personen täglich 18,2 mg Purin-N in der Standarddiät zu sich, also durchschnittlich 24,1 mg pro Tag. Dies entspricht 24,1 x 0,8 x 3 = 57,84 mg Harnsäure. Jede Person nahm also in der 4 g-RNS-Periode 405 mg Harnsäure mit der Standarddiät zu sich. Insgesamt ergibt das pro Person in der 4 g-Stufe 7687,5 mg Harnsäure aus RNS plus 405 mg aus der Diät, also 8092,5 mg Harnsäure.

Der durchschnittliche Harnsäurepool vor der 4 g-Zulage von RNS war (berechnet nach ZÖLLNER [42] 1960, vgl. auch Kapitel D VI, 1 a): 0,254 x 65,5 x 43,4 = 723,04 mg und nach der 4 g-Zulage von RNS: 0,254 x 65,6 x 74,4 = 1239,5 mg.
(Die endogene Uratquote von rund 300 mg/24 h darf hier nicht mehr extra berücksichtigt werden, da sie in der Poolberechnung über den Plasmaspiegel bereits berücksichtigt ist.)

Die rechnerische Poolerhöhung macht also 1239,5 ./. 723 = 516,5

mg aus. Es fehlt nur noch die enterale Uricolyse, dann kann die renale Ausscheidung durch eine einfache Subtraktion (Harnsäurezufuhr - Poolerhöhung + enterale Uricolyse = renale Ausscheidung) erhalten werden. Wenn wir den enteralen Verlust mit 5 bis 25 % der Gesamtausscheidung annehmen (eine genauere Diskussion dieses Parameters folgt, wie bereits erwähnt, im nächsten Abschnitt), so erhalten wir:

Harnsäurezufuhr pro Person in 7 Tagen mit je 4 g RNS und je 57,84 mg Harnsäure in der Diät:	8092,5 mg	8092,5 mg
- Poolerhöhung	- 516,5 mg	- 516,5 mg
Zwischenergebnis	7576,0 mg	7576,0 mg
- enterale Uricolyse (bei der Festsetzung der 100 % Gesamtausscheidung muß man natürlich den renalen Teil von hier 95 % bzw. 75 % auch absolut festsetzen. Wir haben hier zur Prüfung das Ergebnis von SEEG-MILLER (1962 [31]) mit 938,8 mg/Tag eingesetzt, der unter gleichen Voraussetzungen gearbeitet hat, nämlich mit 4 g Belastung bei Standarddiät.	345,9 mg (5 % der Gesamtausscheidung)	2190,5 mg (25 % der Gesamtausscheidung)
Dann bleiben als theoretisch errechnete Werte für die renale Harnsäureausscheidung in der 4g-Woche Werte zwischen:	7230,1 mg und	5385,5 mg
Von uns gemessener Wert:	6330,6 mg	

Die von uns gefundenen 6330,6 mg renaler Harnsäureausscheidung pro Woche (TABELLE 10, $\bar{x}$ vom 8. bis 14. Tag addiert) sind somit eindeutig in dem Bereich, der durch diese Rückrechnung abgegrenzt wird.

VII. Diskussion der enteralen Uricolyse

1) Rechnerische Ermittlung der enteralen Uricolyse (aus unseren eigenen Meßwerten)

Da wir die Harnsäurebestimmung in unserem Versuch sehr sorgfältig durchgeführt und nun auch rechnerisch überprüft haben, ist es erlaubt, wenn wir in der obigen Rechnung alle Faktoren, außer der enteralen Uricolyse, als gegeben betrachten und eben diesen Parameter, über den in der Literatur verschiedene Angaben gemacht werden, genau überprüfen.

Wie im vorigen Kapitel schon ermittelt, beträgt die gesamte Harnsäurezufuhr im 4 g-RNS-Abschnitt pro Person 8092,5 mg. Zieht man nun davon die Poolerhöhung mit 516,5 mg und die renale Ausscheidung mit 6330,6 mg ab, so verbleiben für die bakterielle Uricolyse im Darm noch 8092,5 - 6847,1 = 1245,4 mg.

Die Ausscheidung der Harnsäure einer unserer Normalpersonen in 7 Tagen purinarmer Standarddiät und 4 g RNS pro Tag auf renalem und enteralem Wege beträgt somit: 8092,5 - 516,5 (Harnsäurezufuhr durch RNS und Nahrungspurine - Poolerhöhung) = 7576,0 mg oder 6330,6 + 1245,4 (renale plus enterale Harnsäureausscheidung) oder 7575,0 mg. Davon macht der renale Anteil 83,5 % (6330,6 mg) und der enterale Anteil 16,5 % (1245,4 mg) aus.

Dies entspricht einer täglichen enteralen Uricolyse von 177,2 mg (= 1245,4 : 7) bei purinarmer Ernährung und 4 g RNS-Zulage.

Unter der Voraussetzung, daß bei hoher RNS-Zufuhr der Anteil der enteralen Uricolyse an der gesamten Harnsäureelimination genauso hoch ist wie in Perioden purinarmer Kost, hatten unsere Versuchspersonen in der RNS-freien Zeit eine enterale Uricolyse von 93,9 mg pro Tag (16,5 % von 593,1 mg/Tag).

2) Vergleich des von uns ermittelten Ergebnisses der enteralen Uricolyse mit der Literatur

Die Ausscheidung der Harnsäure in den Verdauungskanal erfolgt durch Speichel, Magensaft, Galle, Pankreas- und Dünndarmsekrete. Die Angaben verschiedener Autoren über die Menge dieser enteralen Elimination der Harnsäure sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Arbeitsgruppe	enterale Uricolyse	
	mg/24 h	in % der gesamten Harnsäureelimination
LUCKE 1932 [20]	40 - 60	keine Angaben
GUTMAN and YÜ 1952 [13 a]	70	14 %
SORENSEN 1959 [35]	100	33 %
ZÖLLNER 1960 [42]	80	5 - 15 %
eigene Ergebnisse	94	16,5 %

TABELLE 20 c: Enterale Uricolyse (Ergebnisse verschiedener Autoren)

Da es noch keine exakte Methode zur Messung des enteralen Harnsäureabbaus gibt, müssen wir uns mit der Aussage begnügen, daß unsere Werte sowohl absolut (94 mg/24 h) als auch relativ (16,5 % der gesamten Harnsäureelimination) gut mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen übereinstimmen.

VIII. Kontrollversuche zur Frage der Harnsäureausfällung im Urin

Um eine eventuelle Verfälschung unserer Urinwerte durch Harnsäureausfällung zu überprüfen und andere Bestimmungsfehler auszuschließen, haben wir folgende Untersuchungen angestellt:

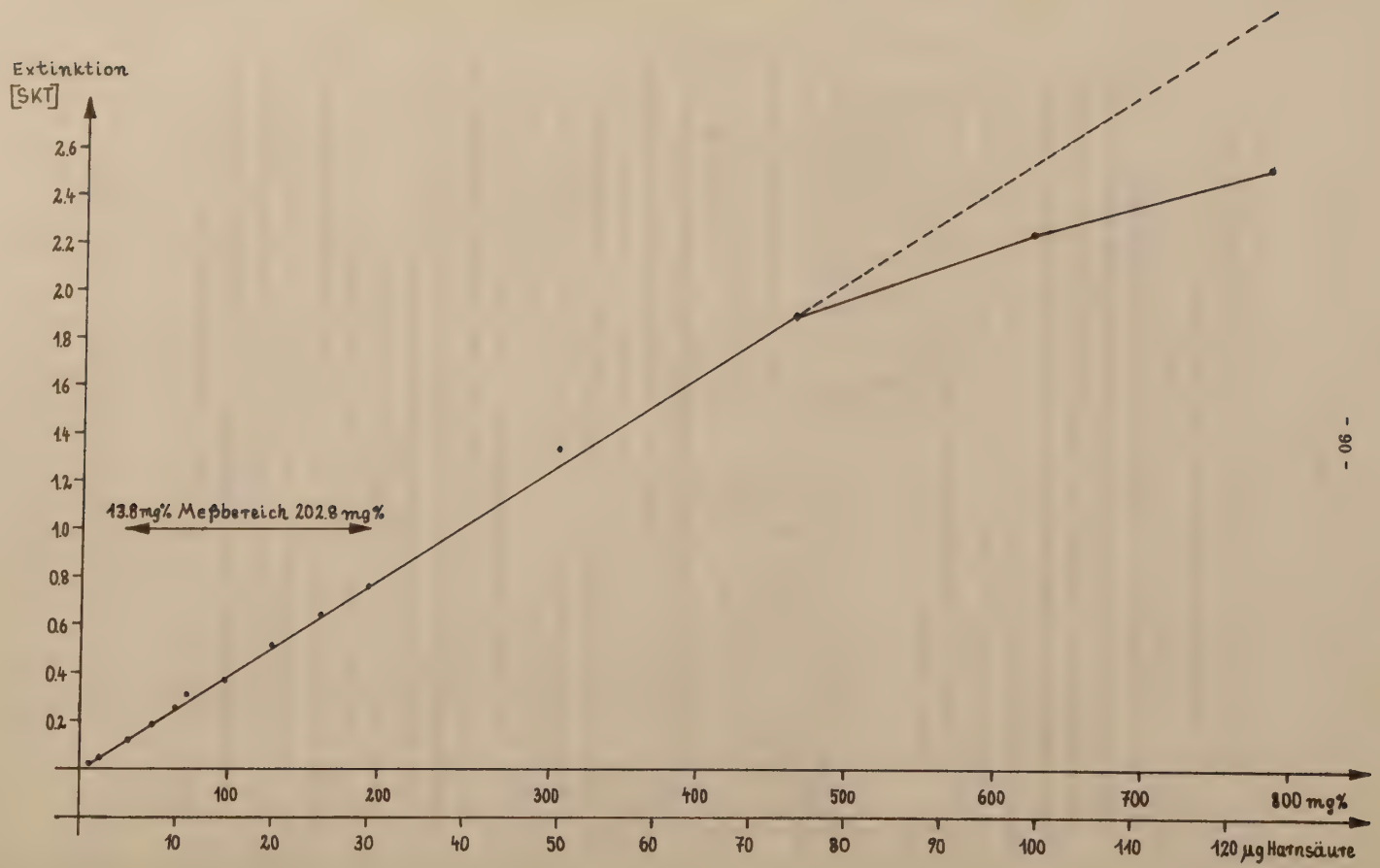


ABBILDUNG N: Eichkurve

Menge Harnsäure absolut [µg] (x)	entsprechend einer Harnsäurekonzentration [mg%]	verwendete Harnsäurelösung [ml] 10 mg%ig 1 ml ≙ 100 µg	verwendete Harnsäurelösung [ml] 1 mg%ig 1 ml ≙ 10 µg	Aqua bidest. [ml]	Puffergebrauchslösung [ml] (pH=9,2-9,3)	Uricasegebrauchslösung (Verdünnung 1:100) 15 Einheiten Uricase in 1 ml [ml]	Uricasegebrauchslösung (Verdünnung 1:100) Eigenextinktion	Gesamtansatz [ml]	abgelesene Extinktion	Extinktion$_{x}$ + Extinktion$_{u.}$ (y)	Mittelwerte (nur bei abweichender Zweitmessung errechnet)
1	6,25		0,10	-	1,90	1,0	0,011	3	0,044	0,022	
2	12,50		0,20	-	1,80	1,0	0,011	3	0,025	0,036	
5	31,25		0,50	-	1,50	1,0	0,011	3	0,110	0,121	
7,5	46,88		0,75	-	1,25	1,0	0,011	3	0,173	0,184	
10	62,50		1,00	-	1,00	1,0	0,011	3	0,243	0,254	
12	75,00		1,20	-	0,80	1,0	0,011	3	0,298	0,309	
15	93,75		1,50	-	0,50	1,0	0,011	3	0,360	0,371	0,371
15	93,75		1,50	-	0,50	1,0	0,020	3	0,350	0,370	0,371
20	125,00		2,00	-	-	1,0	0,020	3	0,490	0,540	
25	156,25	0,25		-	1,75	1,0	0,020	3	0,626	0,646	0,646
25	156,25	0,25		1,25	1,00	0,5	0,015	3	0,630	0,645	0,646
30	187,50	0,30		-	1,70	1,0	0,015	3	0,745	0,760	
50	312,50	0,50		-	1,50	1,0	0,020	3	1,340	1,330	1,333
50	312,50	0,50		1,00	1,00	0,5	0,015	3	1,320	1,335	1,333
75	468,75	0,75		0,75	1,00	0,5	0,015	3	1,890	1,905	
100	625,00	1,00		0,50	1,00	0,5	0,015	3	2,225	2,240	
125	781,25	1,25		0,25	1,00	0,5	0,015	3	2,500	2,515	

TABELLE 21: Aufstellung der Einzelwerte für die Eichkurve

1) Anlegen einer Eichkurve

Zu diesem Zweck wurden Harnsäuremengen von 1 µg bis 125 µg (aus reiner Harnsäure pro analysi) mit bidestilliertem Wasser auf 0,1 bis 2,0 ml verdünnt. Nach weiterem Zusatz von 1,9 bis 0 ml Puffergebrauchslösung und je 0,5 bis 1 ml Uricasegebrauchslösung haben wir bei je 3 ml Gesamteinsatz die Extinktionen am Photometer abgelesen. Die photometrisch ermittelten Werte standen in guter Übereinstimmung mit dem Resultat, das sich rein rechnerisch aus der zugesetzten Harnsäuremenge ergibt. Nach grafischer Auftragung unserer Ergebnisse ergibt sich:
Die Eichkurve ist linear im Bereich der von uns gemessenen Konzentrationen (13,8 bis 202,8 mg %). Die Enzymmenge (Uricase) ist also für das angebotene Substrat (Harnsäure) ausreichend.

2) Fehler durch Harnsäureausfällung bei der Haltbarmachung des Urins durch Ansäuerung mit 5 ml 5-normaler Salzsäure

a) Fehler im Urin bei normaler Ernährung durch Ansäuern mit HCl

Um die Haltbarkeit des Urins zu gewährleisten, bzw. um eine bakterielle Uricolyse zu vermeiden, haben wir pro Urinflasche (Inhalt bis zu 1000 ml) 5 ml einer 5-normalen 5 n-HCl zugesetzt. Im folgenden wurde getestet, ob es beim Normalurin durch die Salzsäurezugabe zu einer Harnsäureausfällung kommen kann:

500 ml Normalurin (0), pH 5,6; ^{H}Hsr = 37,80 ; plus 300 mg Hsr. (pH 5,6) ergab ^{U}Hsr 98,40 (= 100 %), aufgeteilt in drei verschiedene Portionen à 100 ml.

1. + 0,28 ml HCl pH 4,1; ^{U}Hsr 93,90 (= 95,5 %) + 0,28 ml NaOH pH 6,1; ^{U}Hsr 94,20

2. + 0,50 ml HCl pH 2,9; ^{U}Hsr 95,70 (= 97,3 %) + 0,45 ml NaOH pH 5,8; ^{U}Hsr 94,80

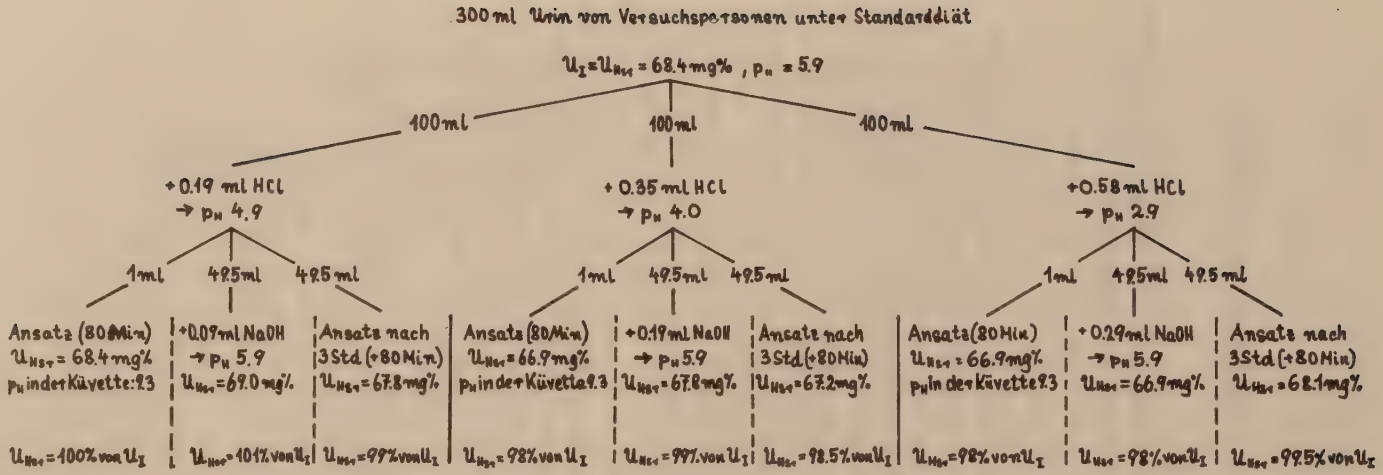
3. + 0,97 ml HCl pH 2,0; ^{U}Hsr 95,10 (= 96,7 %) + 0,90 ml NaOH pH 5,4; ^{U}Hsr 96,30

($E_{Uricase}$ = 0,017; Standard 6,2 mg % ergab bei der Messung 5,95 mg %).

ÜBERSICHT XIV: Kontrollversuch zur Frage der Harnsäureausfällung im Urin unter normaler Ernährung

Beschreibung:

Es wurden 500 ml frischgelassenen Harns von 4 bis 5 männlichen Normalpersonen unter normaler Ernährung gesammelt und der Rest verworfen. Das pH war 5,6, die Konzentration an Harnsäure 37,80 mg %. Um eine ähnliche Konzentration wie nach RNS-Gaben während der Diät zu erreichen, setzten wir 60 mg Hsr pro 100 ml hinzu (also 300 mg Hsr pro 500 ml). Das pH blieb bei 5,6, die neue Konzentration wurde mit 98,4 mg % gemessen, während sich 97,8 (37,8 mg % + 60 mg/100 ml) mg % errechnen lassen. Nun entnahmen wir von dem Urin drei Portionen à 100 ml, deren pH wir durch vorsichtige HCl-Zugabe auf 4,3 und 2 senken wollten (5-normale HCl hat ein pH von ca. 0,5, verteilt auf durchschnittlich 100 bis 1000 ml Urinvolumen pro Flasche errechnet sich ein pH von etwa 2,5 bis 3,5 in unseren Urinsammelgefäßen. Dieses pH wollten wir auch im Versuch erreichen). Durch Zugabe von 0,28 ml HCl zur ersten Portion erhielten wir ein pH von 4,1 und eine Harnsäurekonzentration von 93,9 mg %, was 95,5 % der Ausgangskonzentration oder 4,5 % Ausfällung bedeutet. Um zu sehen, ob bei Rückneutralisation die ausgefallene Hsr wieder in Lösung geht, gaben wir eine entsprechende Menge 5 n-NaOH zu, um das Ausgangs-pH wieder zu erreichen. Leider haben wir bei der ersten Rückneutralisation nicht berücksichtigt, daß wir einige ml des Urins (mit entsprechendem Salzsäureanteil) für die Harnsäurebestimmung entnommen hatten, deshalb erreichten wir durch Verwendung von 0,28 ml 5 n-NaOH ein minimal zu hohes pH (6,1 statt 6,0). In der geschilderten Weise wurde mit den anderen beiden Proben verfahren. Als Resultat ergibt sich, daß ein geringer Teil (etwa 2 bis 5 %) der Harnsäure durch unsere HCl-Zugabe aus der Lösung ausgefallen ist und durch Rückneutralisierung nicht mehr in Lösung ging. Dieser Versuch dürfte wohl die ausreichende Pufferkapazität des Urins einer Person mit normaler Ernährung für HCl-Zusatz in der



ÜBERSICHT XV : Überprüfung der Harnsäureausfällung im Urin von Versuchspersonen unter Standarddiät

von uns gewählten Größenordnung beweisen.

b) Fehler im Urin unter Standarddiät durch Ansäuern mit HCl

Um ganz sicher zu gehen, daß der Urin von Personen unter einer Standarddiät nicht doch schwächere Pufferkapazitäten als der Normalurin hat, haben wir auch den Urin der RNS-freien Stufe aus der Standarddiät noch einmal unter diesen Gesichtspunkten überprüft. Dabei haben wir mehr als drei Stunden gewartet und dann Kontrollbestimmungen durchgeführt, um eine eventuelle Harnsäureoxydation an der Luft auch zu erfassen. Dazu wurden alle Urinproben aus den ersten sieben Tagen des Versuches (die eingefroren aufbewahrt wurden) aufgetaut und zusammengeschüttet. Um genau 300 ml zu erhalten, wurde etwa 1/5 des so erhaltenen Urinvolumens verworfen. Die 300 ml hatten eine Harnsäurekonzentration von 68,4 mg % bei einem pH von 5,9. Wir teilten diese Menge in drei Portionen zu je 100 ml auf. Durch Salzsäurezugabe (5-n HCl) wurde das pH auf 4,9 in der 1., auf 4,0 in der 2. und auf 2,9 in der 3. Portion gesenkt. Dann wurde sofort für jede dieser drei Proben die Harnsäurekonzentration gemessen und zur Kontrolle auch das pH in der Photometerküvette. Anschließend teilten wir die Mengen noch einmal in je 2 x 50 ml, wobei im ersten Teil nach Rückneutralisation auf das Ausgangs-pH die Harnsäurekonzentration sogleich und im zweiten, unveränderten Teil die Harnsäurekonzentration nach drei Stunden bestimmt wurde. Von der Herstellung des Ansatzes bis zur endgültigen Ablesung am Photometer vergingen im Durchschnitt 80 Minuten. Dies bedeutet, daß man zur Angabe "sofortige Bestimmung der Harnsäurekonzentration" ebenso 80 Minuten hinzurechnen muß, wie zur Angabe "Bestimmung bzw. Ansatz nach drei Stunden Wartezeit".

Auch diese Untersuchung ergab,daß es nicht zu einer wesentlichen Verfälschung unserer Ergebnisse durch Harnsäureausfällung im Urin gekommen ist, weil der Urin unter Standarddiät (ebenso wie bei normaler Ernährung) ausreichende Pufferkapazitäten bzw. löslichkeitsvermittelnde Produkte (Kolloide?) enthält.

Auch in der Photometerküvette fand keine pH-Verschiebung durch den HCl-Zusatz statt, so daß hier für das pH-Optimum von 9,3 gesorgt war. Somit sind HCl-Zugaben, wie wir sie zur Vermeidung einer bakteriellen Uricolyse dem Urin zugesetzt haben, ohne wesentlichen Einfluß auf die Harnsäurekonzentration im Urin von Personen unter Standarddiät (Ausfällung 0 bis 2 %). Jedoch sind bei einer Formeldiät erhebliche Ausfällungen zu beobachten (HAUBERGER [16] 1970), so daß man hier von HCl als Konservierungsmittel abraten und die Verwendung von indifferenten Substanzen wie Toluol empfehlen muß.

IX. Darstellung der Harnsäureausscheidung im Urin und weiterer Parameter in Einheiten pro Minute sowie Vergleiche mit der Literatur

Die Werte des Hyperurikämikers P. wurden zur Berechnung der Mittelwerte (Harnsäure-Filtration, -Ausscheidung, -Nettorückresorption, -Nettorückresorption in % und -Clearence) nicht herangezogen, weil er als Hyperurikämiker eine erniedrigte Harnsäureclearence hat und auch in den anderen Parametern (wie z. B. Plasmaharnsäure) nicht mit den übrigen Personen übereinstimmt. Da alle diese Parameter in enger Beziehung zueinander stehen, wollen wir hier nicht durch getrennte Abhandlung die Zusammenhänge verwischen, sondern die Werte möglichst gemeinsam diskutieren.
Ein Überblick über unsere Ergebnisse und die Werte von anderen Autoren, die unter vergleichbaren Bedingungen gearbeitet haben, ergibt sich aus folgender Zusammenstellung:

Arbeitsgruppe	Diätform	Dauer der 4g-RNS-Periode	Zahl der Versuchspersonen	Besondere Bemerkungen
Nugent [25] 1959	„low-purine foods"	4 Tage	5 *	alle aufgeführten Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen wurden im clearence-Versuch ermittelt
Seegmiller [31] 1962	purinfreie Standarddiät	keine Angabe	7	
eigene Ergebnisse	purinarme Standarddiät	7 Tage	6	4g-Periode: Urinwerte durch Mittelung der Ergebnisse vom 9. und 11. Versuchstag (= 1. und 2. P_{Hst}-Tag)

*Anmerkung: Die Werte von 4 weiteren Personen mit Zugabe von DNS, 7g RNS oder „high-purine foods" wurden nicht berücksichtigt

		P_{Hst} [mg%]	GFR_{Hst} (=load) [mg/min]	Tn (absolut) [mg/min]	Tn in % der GFR_{Hst} [%]	H_{Hst} [mg/min]	$clearence_{Hst}$ [ml/min]
Periode mit Diät ohne RNS-Belastung	Nugent	4.88	5.60	5.14	91.78	0.44	9.20
	Seegmiller	4.57	5.57	5.19	93.18	0.38	8.37
	eigene Werte	4.34	4.50	4.09	90.81	0.41	9.26
Abschnitt mit Diät plus 4g RNS-Zulage	Nugent	7.40	8.60	7.69	89.42	0.91	12.50
	Seegmiller	7.68	9.72	8.78	90.33	0.94	11.50
	eigene Werte	7.44	7.23	6.57	90.87	0.66	9.48

ÜBERSICHT XVI: Ergebnisse der Harnsäurefiltration (=GFR_{Hst} =load), -nettorücktresorption (=Tn), -ausscheidung (H_{Hst}) und -clearence im Vergleich mit den Resultaten anderer Autoren (alle Parameter wurden in Einheiten pro Minute umgerechnet)

Erläuterung der Übersicht XVI:

Im clearence-Versuch werden die Versuchspersonen innerhalb einer kurzen Zeitspanne mit einer großen Flüssigkeitsmenge belastet. NUGENT ließ seine Versuchspersonen 600 bis 800 ml Wasser in der ersten und 150 bis 250 ml jede weitere halbe Stunde (wie lange insgesamt ist nicht angegeben) trinken. Die Urinsammelperioden betrugen 10 bis 30 Minuten. Aus jeweils zwei bis vier Messungen wurden obige Mittelwerte errechnet.

SEEGMILLER gibt nur an, daß die clearence-Versuche "in der allgemein üblichen Weise" durchgeführt wurden und zwar bei so hoher oraler Wasserzufuhr, daß zur Urinsammlung keine Katheterisierung nötig war.

Die Versuchspersonen der beiden amerikanischen Arbeitsgruppen weisen bei gleichen Plasmaspiegeln wie unsere Leute einen mehr als 20 % höheren "load" an Harnsäure im Glomerulum auf. Wegen der normalen Plasmaspiegel bleibt die Harnsäureausscheidung pro Minute mit 0,44 bzw. 0,38 ml im Rahmen unseres Ergebnisses (0,41 ml/min).
Bezieht man die Harnsäureausscheidung auf ihre Plasmakonzentration $\left(\frac{H_{Hsr}}{P_{Hsr}} = \text{clearence}_{Hsr!}\right)$, so sieht man ebenfalls eine Übereinstimmung der Ergebnisse von NUGENT, SEEGMILLER und unserer Gruppe.

Bei einer Erhöhung der Harnsäureplasmaspiegel um etwa 70 % durch RNS-Zugabe tritt bei allen drei Gruppen in demselben Maße auch eine Steigerung der Harnsäurefiltration (mg/min) ein. Die absoluten Werte der Filtration liegen bei den Amerikanern (wegen der hohen Flüssigkeitsbelastung) um etwa 20 % höher als unsere Ergebnisse (s. o.), während die Plasmaspiegel aller drei Gruppen mit ca. 7,5 mg % gleich hoch sind.

Da für den Molekülaustausch zwischen Filtrat und Tubulusepithel (also z. B. für die Rückresorption der Harnsäure) eine gewisse Passagezeit (Kontaktzeit) nötig ist, sind der Rückresorption bei

hohen Filtrationsmengen Grenzen gesetzt. So läßt sich auch erklären, daß bei den hohen Filtrationsmengen der amerikanischen Versuchspersonen neben einer vermehrten Diurese auch geringfügig die prozentuale Nettorückresorption ebfällt und somit mehr Harnsäure im Urin ausgeschieden wird. Beides kommt in der Erhöhung der Harnsäureclearence und der Harnsäureausscheidung zum Ausdruck. Die Beobachtung, daß die Harnsäureausscheidung im clearence-Versuch höher liegt als im Tagesdurchschnitt wird von ZÖLLNER [42] 1960 und BROCHNER-MORTENSEN [6] 1937 bestätigt. NUGENT und SEEGMILLER haben die Harnsäuretagesausscheidung nicht nur durch Hochrechnung des Resultats aus dem clearence-Versuch ermittelt. Sie haben zusätzlich die Urintagesmenge gesammelt und durch Multiplikation mit der Urinkonzentration die "echte" Tagesausscheidung an Harnsäure ermittelt. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse, die durch diese zwei verschiedenen Methoden ermittelt wurden, bestätigt die angegebene Beobachtung:

	Harnsäuretagesausscheidung (mg)	
	im clearence-Versuch ermittelt	aus dem 24 Std.-Urinvolumen ermittelt
NUGENT	0,91 x 1440 = 1310,4	876,8 (entspricht 0,61 mg/min)
SEEGMILLER	0,94 x 1440 = 1353,6	938,8 (entspricht 0,65 mg/min)

TABELLE 22: Harnsäureausscheidung im Clearenceversuch und im 24-Stunden-Urin

X. Vergleich der Harnsäurefiltration- und Ausscheidung sowie anderer abgeleiteter Größen von sechs Normalpersonen mit den Ergebnissen bei einem Hyperurikämiker

a) Vorbemerkung

In der Gruppe unserer Versuchspersonen befand sich zufälligerweise ein Hyperurikämiker (dies war uns vor Versuchsbeginn nicht bekannt).

b) Die älteren amerikanischen Autoren,

die einen renalen Defekt bei der Gicht für unwahrscheinlich hielten, begingen den Fehler, daß sie clearence-Werte und Ausscheidungsmengen der Harnsäure zwar bei gleicher Ernährung von Gichtikern, Hyperurikämikern und Normalpersonen verglichen, jedoch die verschiedenen Plasmaspiegel dieser Personengruppen nicht berücksichtigten. Um dies zu vermeiden, müßten wir einen weiteren Versuch unternehmen, bei dem die Normalpersonen durch Zufuhr von Harnsäurevorläufern ähnliche Plasmaspiegel wie Versuchsperson Nummer 7 aufweisen.

Die Voraussetzung ist erfüllt, wenn man die gleichhohen Plasmaspiegel der sechs Normalpersonen in der 4 g-RNS-Periode (11., 14. und 16. Tag) mit den Werten von Versuchsperson Nummer 7 in der purinarmen Stufe ohne RNS-Zulage (am 3., 5. und 7. Tag) vergleicht:

		Werte von jeweils 3 aufeinanderfolgenden Probeentnahmen (Versuchstag):			Mittelwert
		$\bar{x}$ (n=6) 11. H. P. 3.	14. 5.	16. 7.	
		3/11	5/14	7/16	
^{P}Hsr [mg %]	$\bar{x}$ (n = 6)	6,63	7,44	6,46	6,84
	Hyperurikämiker Nummer 7	7,65	7,55	6,35	7,18
^{GFR}Hsr [mg/min]	$\bar{x}$ (n = 6)	4,17	7,23	6,80	7,02 (nur 14. + 16. Tag)
	Nummer 7	7,95	9,48	6,01	7,81
Tn [%]	$\bar{x}$ (n = 6)	84,99	92,37	92,73	92,55 (nur 14. + 16. Tag)
	Nummer 7	94,82	95,57	92,21	94,20
^{H}Hsr [mg/min]	$\bar{x}$ (n = 6)	0,63	0,55	0,49	0,56
	Nummer 7	0,41	0,43	0,47	0,44
^{C}Hsr [ml/min]	$\bar{x}$ (n = 6)	9,71	7,90	8,26	8,62
	Nummer 7	5,37	5,56	7,37	6,10

TABELLE 23: Vergleich von ^{GFR}Hsr, Tn %, ^{H}Hsr und ^{C}Hsr bei den Normalpersonen mit den Werten des Hyperurikämikers unter gleichhohen Harnsäureplasmakonzentrationen

Bei gleichhohen Plasmakonzentrationen und etwa gleichhohem load (= ^{GFR}Hsr) ist sowohl die Harnsäureausscheidung als auch die -Clearence beim Hyperurikämiker um rund ein Drittel niedriger als bei den Normourikämikern (n = 6). Dies zeigt, daß er eine Ausscheidungsschwäche für Harnsäure hat.

Auch aus der erhöhten Nettorückresorption (94,20 % gegen 92,55 %) kann man dieses Phänomen erkennen. Dabei läßt sich nicht entscheiden, ob die Sekretion der Harnsäure des Hyperurikämikers vermindert ist, ob die Rückresorption der Harnsäure vermehrt ist,

oder ob beides zutrifft.

Allgemein biologische Überlegungen sprechen dafür, daß die Sekretion vermindert ist. Denn Stoffwechselstörungen beruhen meist nicht auf einem zusätzlichen, sondern eher auf einem defekten Enzym bzw. Transportmechanismus.
Somit können wir mit Sicherheit nur das feststellen, daß sich die Ausscheidungsmengen über mehrere Tage hinweg den Änderungen der Plasmaharnsäurespiegel anpassen.

XI. Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma und im Urin
(vgl. ABB. D und K)

Da keine Gesetzmäßigkeit zwischen RNS-Zufuhr und dem Verhalten der Kreatinin- und Harnstoff-N-Spiegel gefunden werden konnte, haben wir auf eine kritische Erörterung dieser Werte verzichtet, zumal weder vom Thema der Arbeit her noch von der Literatur ein Anstoß zu vergleichenden Untersuchungen ausging. Die einzige auffällige Beobachtung ergibt sich bei Betrachtung der ABBILDUNG K. Die 24-Stunden-Ausscheidung sowohl von Harnstoff-N als auch von Kreatinin nimmt in der 4 g-RNS-Periode beträchtlich ab, um dann wieder in den ursprünglichen Bereich zurückzukehren. Eine wesentliche Folgerung ergibt sich hieraus nicht.

Es erscheint jedoch wichtig, daß die Harnstoff-N-Spiegel und die Harnstoff-N-Ausscheidungsmengen während des ganzen Versuches im Normbereich bleiben, so daß sich aus diesen Werten keinerlei Anzeichen dafür ergeben, daß es infolge unterkalorischer Ernährung unserer Versuchspersonen zu wesentlichen katabolen Vorgängen mit einem Anstieg der Kreatinin- oder Harnstoff-N-Spiegel oder der Ausscheidungsmengen gekommen wäre. Außerdem erlaubt es die Konstanz der Kreatininausscheidung pro 24 Stunden etwaige Sammelfehler zu erfassen.

E. Zusammenfassung

1) Orale Zufuhr von Ribonukleinsäure (RNS) unter den Bedingungen einer Standarddiät führt zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Harnsäureplasmaspiegels.

2) Gleichzeitig erhöht sich die renale Harnsäureausscheidung in Abhängigkeit von der RNS-Belastung.

3) Die Harnsäurekonzentration im Urin ist weitgehend unabhängig vom erreichten Urinvolumen. Erst das Produkt dieser beiden Faktoren, die renale Harnsäureausscheidung ist der RNS-Belastung dosisabhängig proportional.

4) Die Werte der Harnsäureclearence, in unseren Versuchen in 24-Stunden-Perioden gemessen, liegen niedriger als die in kurzfristigen Clearenceversuchen gemessenen Werte anderer Autoren.

5) Durch Bilanzierung mittels errechnetem Harnsäurepool, Harnsäurezufuhr und renaler Ausscheidung ergibt sich, daß die enterale Uricolyse rund ein Sechstel der Gesamtausscheidung der Harnsäure betragen dürfte.

6) Obwohl unsere Belastungsabschnitte größer als bei den meisten zum Vergleich aus der Literatur herangezogenen Versuchen waren, haben sich unsere Meßwerte am Ende jeder Belastungsstufe einem steady-state nur genähert. Es tritt erst bei Beobachtungsperioden von über acht Tagen Dauer ein.

7) Zwischen der Höhe der RNS-Belastung und der Wirkung auf Harnsäureplasmaspiegel (a) und -Ausscheidung (b) läßt sich eine lineare Regression berechnen. Die Korrelation der Einzelwerte ist dabei straff (a) $r^2 = 1$, b) $r^2 = 0{,}9877$) und statistisch gesichert (a) $t = \infty$, $p = 0$; b) $t = 15{,}53$, $p < 0{,}0005$). Diese Beziehung erlaubt es, bei bekanntem RNS-Gehalt der Nahrung auf den zu erwartenden Harnsäureplasmaspiegel bzw. auf die -Ausscheidung zu schließen, die unter dieser Kost auftreten

werden. Dabei ist vorausgesetzt, daß RNS unterschiedlicher Herkunft nicht verschieden resorbiert wird, wofür sich auch gewisse Anhaltspunkte ergeben.

F. Literatur

1. ADLER, M., B. WEISSMANN and A. B. GUTMAN: Occurrence of methylated purin bases in yeast ribonucleic acid. J. biol. Chem. 230, 717 (1958).

2. ALBRITTON, E. C. (Herausgeber): Handbook of biological data: Standard values in nutrition and metabolism. W. B. SAUNDERS, Philadelphia (1954) S. 241.

3. BENEDICT, I. D., P. H. FORSHAM and D. STETTEN, jr.: The metabolism of uric acid in the normal and gouty human, studied with the aid of isotopic uric acid. J. biol. Chem. 181, 183 (1949).

4. BERLINER, R. W., I. G. HILTON, T. F. YÜ and T. I. KENNEDY, jr.: The renal mechanism for urate excretion in man. J. clin. Invest. 29, 396 (1950).

5. BONNER, E.: Harnsäureausscheidung im Sputum in Bezug auf die Plasmakonzentration bei Gesunden unter besonderer Berücksichtigung der Gichtkranken. Dissertation, München 1962.

6. BROCHNER - MORTENSEN, K.: Uric acid in blood and urine. Acta med. scand. Suppl. 134 (1937).

7. BUZARD, I., C. BISHOP and I. H. TALBOTT: Recovery in humans of intravenously injected isotope uric acid. J. biol. Chem. 196, 179 (1952).

8. DU BOIS, D. und E. F. DU BOIS: Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche. Arch. intern. Med. 17, 863 (1916).

9. FRANKE, H.: Manuskript und Vortrag. Thieme-Verlag, Stuttgart (1969).

10. GEIGY, I. R. AG: Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, Basel, Schweiz, (1969).

11. GEREN, W., A. BENDICH, O. BODANSKY and G. B. BROWN: The fate of uric acid in man. J. biol. Chem. 183, 21 (1950).

12. GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Verhalten der Harnsäurespiegel im Plasma unter dosierter Zufuhr von Nukleinsäuren. Verhandlungen der dt. Gesellschaft für Innere Medizin, 76. Tagung, Wiesbaden 1970: 849.

12a. GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Über die dosisabhängige Wirkung oral verabreichter DNA und RNA auf Harnsäurespiegel und Harnsäureausscheidung des Gesunden und des Hyperurikämikers. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 351 (1970): 1305.

13. GRÖBNER, W.: Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die endogene und exogene Uratquote. European J. clin. Pharm., Vol. 3, Nr. 1 (Sept. 1970 im Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York).

13a. GUTMAN, A. B. and T. F. YÜ: Gout, a derangement of purine metabolism. Advance Intern. Med. 5, 227 (1952).

14. GUTMAN, A. B. and T. F. YÜ: Renal function in gout. Amer. J. Med. 23, 600 (1957).

15. GUTMAN, A. B., T. F. YÜ and L. BERGER: Tubular secretion of urate in man. J. clin. Invest. 38, 1778 (1959).

16. HAUBERGER, I.: Verhalten der Plasmaharnsäure und der Harnsäureausscheidung des Gesunden bei dosierter Zufuhr von Hefe-RNS unter den Bedingungen einer Formeldiät. Dissertation, München (1972).

17. HAUGE, M. and B. HARVALD, Heredity in gout and hyperuricemia. Acta med. Scand. 152, 247 (1955).

18. HAWK, OSER and SUMMERSON: Practical physiological chemistry, Blakiston Co., 12th Edition, page 506 (1949).

18a. HEILMAYER, L. und W. GITTER: Taschenbuch Klin. Funktionsprüfungen, Thieme-Verlag, Stuttgart, 9. Auflage (1969).

19. KURZ, G.: Über die Wirkung von Allopurinol auf den Purinstoffwechsel beim Menschen. Dissertation, München (1968).

19a. LÖFFLER, W. und F. KOLLER: Die Gicht. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 7, 2. Teil, S. 435, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag (1955).

20. LUCKE, H.: Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung. Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. 44, 499 (1932).

21. MARSH, W. H., B. FINGERHUT und E. KIRSCH: Automatische Harnstoff-N-Bestimmung. Americ. J. clin. Path. 28, 681 (1957).

22. MOMMER, I.: Harnsäureausscheidung der Parotis bei Gesunden und Gichtkranken. Dissertation, München (1966).

23. NUGENT, C. A.: Renal urate excretion in gout studied by feeding ribonucleic acid. Arthritis rheumat. 8, 671 (1965).

24. NUGENT, C. A., W. D. Mac DIARMID and F. H. TYLER: Renal excretion of urate in patients with gout. Arch. Intern. Med. 113, 115 (1964).

25. NUGENT, C. A. and F. H. TYLER: The renal excretion of uric acid in patients with gout and nongouty subjects. J. clin. Invest. 38, 1890 (1959).

26. PETERS and ROCHRAMEL: Die renale Ausscheidung der Harnsäure: Progress in Nephrology. Springer-Verlag (1969). (Aus dem Symposium der Gesellschaft für Nephrologie, 21. - 23. Sept. 1967 in Lausanne).

27. PETERS, I. P. and D. D. VAN SLYKE: Quantitative Clinical Chemistry, Interpretations, Bd. 1. Baltimore: Williams and Wilkins 1946.

28. POPPER, MANDEL, MEYER: Bestimmungsmethode von Kreatinin im Blut. Biochemische Zeitung Nr. 391 (1963).

29. PRAETORIUS, E. and H. POULSEN: Enzymatic determination of uric acid with detailed directions. Scand. I. Lab. Invest. 5, 273 (1953).

30. SANDBERG, A. A., G. E. CARTWRIGHT and M. M. WINTROBE: Studies on leukemia. I. Uric acid excretion. Blood 11, 154 (1956).

31. SEEGMILLER, I. E., A. I. GRAYZEL, R. R. HOWELL and C. PLATO: The renal excretion of uric acid in gout. J. clin. Invest. Vol. 41, No. 5 (1962).

32. SEEGMILLER, I. E., A. I. GRAYZEL, L. LASTER and L. LIDDLE: Uric acid production in gout. J. clin. Invest. 40, 1304 (1961).

33. SKEGGS, L. T.: Automatische Harnstoff-N-Bestimmung. Americ. J. clin. Path. 28, 311 (1957).

34. SMYTH, C. J.: Hereditary factors in gout. Metabolism 6, 218 (1957).

35. SORENSEN, L. B.: Degradation of uric acid in man. Metabolism 8, 687 (1959).

36. STEVENS, D. L., L. T. SKEGGS, A. L. CHASSON, H. J. GRADY und M. A. STANLEY: Automatische Kreatininbestimmung. J. clin. Path. 35, 83 (1961).

37. WASLIEN, C. J., D. H. CALLOWAY and S. MARGEN: Uric acid production in men fed graded amounts of egg protein and yeast nucleic acid. Am. J. clin. Nutrition, Vol. 21, No. 9, pp. 892 - 897 (1968).

37a. WASLIEN, C. J., D. H. CALLOWAY, S. MARGEN and F. COSUA: Uric acid levels in men fed algae and yeast as protein sources. J. food Sci. 351, 294 (1970).

38. WYNGAARDEN, I. B. and D. STETTEN, jr.: Uricolysis in normal man. J. biol. Chem. 203, 9 (1953).

39. ZÖLLNER, N.: Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung. Normalwerte in der deutschen Bevölkerung. Z. Klin. Chem. 1. Jahrgang, Heft 6 (1963): 178.

40. ZÖLLNER, N.: Gicht. Der Internist 1 (1960): 333.

41. ZÖLLNER, N.: (Herausgeber) Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).

42. ZÖLLNER, N.: Moderne Gichtprobleme, Ätiologie, Pathogenese, Klinik. Ergebn. inn. Med. und Kinderheilk. (Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg), 14. Band (1960): 321.

43. ZÖLLNER, N.: Physiologie und Pathologie der Harnsäure. Praxis 53, 1122 (1965 a).

44. ZÖLLNER, N., A. GRIEBSCH und I. H. FINK: Über die Wirkung von Benzbromaron auf den Serumharnsäurespiegel und die Harnsäureausscheidung des Gichtkranken. Dtsch. Med. Wschr. 48, (1070): 2405.

Herrn Professor Dr. W. Seitz möchte ich danken, daß er mir die Möglichkeit gab, meine Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. N. Zöllner, der mir freundlicherweise das Thema der Arbeit überließ und Herrn Dr. Griebsch, der mir mit seinem Rat stets zur Seite stand.

Lebenslauf

Am 25. April 1947 wurde ich als erstes von vier Kindern des Kaufmanns Ludwig Jakob und seiner Ehefrau Frieda in Ingolstadt geboren.

1953 zogen meine Eltern nach München, wo ich nach vier Jahren Volksschule von 1957 - 1966 das mathematisch-naturwissenschaftliche Rupprecht-Gymnasium besuchte, an dem ich auch die Reifeprüfung abgelegt habe.

Im Herbst 1966 wurde ich wegen der damals strengen Zulassungsbeschränkung nicht sofort zum Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München zugelassen, sondern erst nach einsemestrigem Studium der Naturwissenschaften. Nach der anschließend abgelegten Leistungsprüfung erhielt ich die Zulassung zur medizinischen Fakultät unter Anrechnung des naturwissenschaftlichen Semesters.

Seither bin ich ordentlicher Studierender der Medizin und werde im Sommer 1972 das medizinische Staatsexamen ablegen. Mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation war ich vom Herbst 1969 bis Sommer 1971 beschäftigt.